UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 18

Les Affections hépato-lenticulaires

Travail de la Clinique des Maladies Nerveuses et Mentales
(Professeur Delmas-Marsalet)
et du Laboratoire de Contrôle
de la Caisse Régionale de Sécurité Sociale
(Docteur Dulong de Rosnay)
Réalisé avec l'aide de l'Institut National d'Hygiène

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 28 Février 1955

par

Pierre, Jean-Marie LOISEAU

Né le 27 Octobre 1926 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Interne Médaille d'or des Hôpitaux

Examinateurs de la Thèse :
MM. DELMAS-MARSALET, professeur, *Président*
AUBERTIN, professeur
TAYEAU, professeur
BERGOUIGNAN, agrégé
Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955 — N° 18

Les Affections hépato-lenticulaires

Travail de la Clinique des Maladies Nerveuses et Mentales
(Professeur Delmas-Marsalet)
et du Laboratoire de Contrôle
de la Caisse Régionale de Sécurité Sociale
(Docteur Dulong de Rosnay)
Réalisé avec l'aide de l'Institut National d'Hygiène

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 28 Février 1955

par

Pierre, Jean-Marie LOISEAU

Né le 27 Octobre 1926 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Interne des Hôpitaux de Bordeaux

Examinateurs de la Thèse :
MM. DELMAS-MARSALET, professeur, *Président*
AUBERTIN, professeur
TAYEAU, professeur
BERGOUIGNAN, agrégé
Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1955

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIE, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX / BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. MAHON (Obstétrique) — M. PAUTRIZEL (Parasitologie)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER / QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

M. R. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN / LENG-LÉVY / MORETTI / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER / CHAVANNAZ / VILLAR / TINGAUD / DE PAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAJGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER / PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR / LANGE
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

A MON PERE

En témoignage d'infinie gratitude; il m'a fait comprendre que l'homme n'est pas fait pour le travail mais ne peut s'en passer.

A MA FEMME

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT ET DU LABORATOIRE
DE CONTROLE DE LA SECURITE SOCIALE

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

EXTERNAT

1948 Professeur MASSÉ.
Docteur COURBIN.

1949 Professeur DELMAS-MARSALET.
Professeur AUBERTIN.

INTERNAT

1950 Professeur DAMADE.
Professeur DE GRAILLY.

1951 Professeur DELMAS-MARSALET.
Professeur BONNIN.

1952 Professeur AUBERTIN.

1953 Professeur DELMAS-MARSALET.
Professeur AUBERTIN.

1954 Professeur DELMAS-MARSALET.
Professeur FONTAN.

1955 Professeur BROUSTET.
Professeur DELMAS-MARSALET.

A NOS JUGES :

A Monsieur le Professeur agrégé M. BERGOUIGNAN

Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier d'Académie,

Vous avez bien voulu nous inspirer ce travail et nous aider dans sa réalisation.
Veuillez trouver ici, avec nos remerciements, l'expression de notre reconnaissance pour la bienveillance que vous nous témoignez depuis six ans.

A Monsieur le Professeur F. TAYEAU

Professeur de Chimie biologique et médicale,
Docteur es sciences
Officier d'Académie,

Nous le remercions du très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger dans notre jury de thèse, et des précieux conseils qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Professeur de la Clinique des Maladies Infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'instruction publique,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,

Nous avons été successivement votre externe, à l'Hôpital des Enfants, votre préparateur à la Faculté, et par deux fois votre interne. Nous vous devons ainsi une très grande partie de notre formation médicale et biologique.
Puisse l'exemple de votre probité scientifique nous guider dans toute notre carrière ! Nous voudrions vous exprimer ici notre admiration et notre très profonde gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELMAS-MARSALET

Professeur de Clinique des maladies nerveuses et mentales,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction Publique,

MON CHER MAITRE,

C'est au cours de notre premier stage d'externe dans votre service que s'est dessinée l'orientation de notre carrière. Ce choix, nous le devons à la qualité de votre enseignement et à votre incomparable rayonnement intellectuel. Vous nous faites la grande joie et l'honneur de nous compter parmi vos élèves.

Soyez assuré de notre attachement reconnaissant.

AVANT-PROPOS

Nous voulons avant toute chose dire combien nous ont été précieux et même indispensables les conseils, les informations et les moyens d'étude que nous avons reçus de multiples côtés

Nous devons exprimer notre reconnaissance à tous ceux qui nous ont aidé, et nous sommes heureux de leur dédier ce travail.

Nos remerciements s'adressent tout particulièrement :

Au Professeur agrégé M. Bergouignan, pour les deux premiers cas de maladie de Wilson, hospitalisés sur ses conseils;

Au Médecin colonel Faure et au Docteur Bannel qui ont bien voulu nous confier leur malade et rendre possible notre quatrième observation;

Au Docteur Guibert, dont le dévouement seul a permis l'étude de notre septième malade en dehors de l'hôpital;

Au Docteur A. Guérin, auquel nous devons notre huitième observation;

Au Professeur agrégé Léger, au Docteur Carles et au Docteur Rivière qui ont fait l'étude histologique de nos biopsies hépatiques;

Au Professeur agrégé Neuzil, qui nous a prodigué ses conseils et nous a suggéré un des aspects de notre étude.

Nos recherches biologiques ont été réalisées au Laboratoire de contrôle de la Caisse régionale de Sécurité Sociale, et n'ont été possibles que grâce à son aide matérielle. Nous voudrions que la Direction de la Caisse régionale trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour sa compréhension et sa largeur de vue.

Ces recherches ont été contituellement dirigées et contrôlées par le Docteur Dulong de Rosnay.

Mon Cher Ami,

Je ne sais comment te remercier pour tout ce que je te dois. Je ne peux même pas te dédier ce travail : c'est le tien autant que le mien. Tu m'as ouvert ton laboratoire en novembre 1952. Et depuis lors, tu n'as cessé de m'orienter et de me conseiller. Plus d'une fois, découragé par la malignité d'une réaction ou les fantaisies d'un dosage, j'ai été sur le point d'abandonner. C'est grâce à ta patience, si souvent mise à rude épreuve, que j'ai persisté. Tu as su créer dans ton laboratoire une atmosphère d'amitié et de camaraderie incomparable. Aussi, les heures que j'y ai passées sont-elles pour moi un souvenir très précieux. Mon vœu le plus cher est de profiter encore longtemps de ton amitié et de ta compétence.

Nous voudrions enfin exprimer notre gratitude au Personnel de Laboratoire de la Caisse régionale de Sécurité sociale et à celui de l'hôpital Pellegrin pour son dévouement et sa précieuse collaboration.

INTRODUCTION

La dégénérescence hépato-lenticulaire a fait l'objet de travaux d'autant plus nombreux qu'il s'agit là d'une maladie rare. En outre, on a longtemps pensé que la D.H.L. éclairerait les liens unissant le foie et le système nerveux, problème complexe qui a toujours préoccupé les chercheurs. Mais tous les espoirs restaient vains, lorsqu'en 1946 André (6) écrivait : « On ne peut rien conclure de définitif quant aux relations dans le temps entre la composante hépatique et cérébrale ».

L'étude de la D.H.L. semblait donc dans une impasse, lorsque, presque simultanéement, deux nouvelles étapes furent franchies. La découverte de perturbations métaboliques chez les wilsoniens déplaçait le problème pathogénique, en faisant du syndrome hépato-strié la conséquence d'un trouble biochimique commun. D'autre part, la démonstration d'une surcharge cuprique chez ces malades permettait de considérer la D.H.L. commune une intoxication métallique, à laquelle on pouvait opposer une thérapeutique susceptible, à première vue, d'enrayer la marche jusque là inexorable de l'affection.

Mais tous les syndromes hépato-cérébraux ne s'accompagnent pas de tels troubles métaboliques, et leur évolution n'est pas toujours influencée par la thérapeutique. Un problème nosologique se pose alors : le tableau clinique de la D.H.L., si caractéristique à première vue, correspond-il à une entité, ou à des syndromes divers ?

Il nous a paru intéressant de reprendre l'étude de la D.H.L., à la lumière de ces faits récemment mis en évidence.

HISTORIQUE

L'histoire de la D.H.L. comprend trois étapes. Dans la première sont décrites deux entités nouvelles : Westphal, puis Strümpell isolent la pseudosclérose, tandis que Wilson définit la dégénérescence lenticulaire progressive. D'assez nombreuses observations en sont alors rapportées ; elles permettent de découvrir l'existence de formes intermédiaires entre les deux affections, et la monographie de Hall marque en 1921 la deuxième étape, en établissant l'unité du groupe maladie de Wilson-pseudo-sclérose. Enfin, au cours d'une troisième étape, de 1947 à 1951, il est démontré qu'un trouble métabolique général est à la base de l'affection.

En 1883, Westphal (454) avait publié les observations de deux malades, qu'il croyait atteints de sclérose en plaques, mais chez lesquels, à l'autopsie, il n'avait trouvé aucune lésion macroscopique du système nerveux central. Il avait proposé le terme de « pseudosclérose » pour cette nouvelle affection.

En 1885, paraît la thèse de Babinski (16) sur la sclérose en plaques. Il y rapporte l'histoire d'un homme jeune, mort dans un tableau ressemblant à la sclérose en plaques, mais dont, comme dans les cas de Westphal, le système nerveux était anatomiquement normal.

L'absence de substratum anatomique fait rejeter la nouvelle entité par l'école de la Salpétrière. Souques, Pierre Marie font entrer ses manifestations dans le cadre de l'hystérie.

Les observations de pseudosclérose se multiplient cependant en Allemagne : Strümpell (405) en publie trois cas, et Baumlin (24) décrit les premiers cas familiaux.

Le diagnostic de l'affection n'était basé que sur des signes négatifs : on disait pseudosclérose parce que, à l'autopsie, les

altérations caractéristiques de la sclérose en plaques étaient absentes (l'atteinte du foie, notée dans la troisième observation de Strümpell, n'avait pas retenu l'attention).

Ce sont les ophtalmologistes qui apportent le premier signe positif, permettant de reconnaître la pseudosclérose avant la mort du malade. En 1902, Kayser (512) décrit chez un homme apparemment atteint de sclérose en plaques un anneau pigmenté, brun verdâtre, à la périphérie de la cornée. Fleischer (492) l'année suivante, retrouve un anneau semblable chez deux sujets, l'un étiqueté sclérose en plaques, l'autre pseudosclérose. En 1909, le malade de Fleischer meurt et cet auteur fait, pour la première fois, le rapprochement entre les troubles neurologiques, la cirrhose asymptomatique et la pigmentation cornéenne.

L'année 1912 va être capitale dans l'histoire de la dégénérescence hépatolenticulaire.

D'une part, Hosslin et Alzheimer (191) décrivent les caractères histologiques et la localisation des altérations cérébrales dans la pseudosclérose, donnant ainsi une base anatomique irréfutable à la nouvelle affection. Et d'autre part, S.A.K. Wilson (463) décrit dans Brain la « Progressive Lenticular Degeneration », établissant une synthèse nosologique sur quatre observations personnelles, dont trois avec vérification anatomique — d'où sa riche iconographie — et d'autres cas publiés isolément, sous des étiquettes diverses (par Gowers (161), Ormerod (292), Homen (189) et qu'il rattache au concept nouveau.

Au cours des années suivantes, les observations se multiplient, mais dans bien des cas la symptomatologie observée n'est pas pure (pseudo-scléroses avec composante wilsonienne, dégénérations lenticulaires progressives avec tremblement important).

Ainsi va se poser le problème des rapports entre la pseudosclérose de Westphal-Strümpell et la maladie de Wilson. En 1920, Spielmeyer (373) établit leur unité histopathologique, et,

en 1921, paraît le mémoire fondamental de Hall (173). Hall propose le terme de « Dégénérescence hépatolenticulaire » réunissant les deux maladies, dans lesquelles coexistent les lésions lenticulaires, la cirrhose nodulaire et le cercle péricornéen. Il y ajoute certaines formes du spasme de torsion (Thomalla-Wimmer). Un peu plus tard, Barkman (18) reprendra le problème du spasme de torsion : le spasme de torsion n'est qu'un syndrome, pouvant s'observer au cours de l'évolution d'une D.H.L., mais spasme de torsion ne signifie pas forcément la D.H.L. — dont il ne faut pas élargir immodérément le cadre nosologique.

Luthy (256), en 1931 propose une classification faisant même disparaître les différences cliniques conservées par Hall entre maladie de Wilson et pseudosclérose. Pour lui, on observe simplement trois stades d'une même évolution morbide, différents seulement entre eux par l'acuité des destructions hépatiques et cérébrales. Le premier stade correspond aux formes abdominales, le deuxième englobe la plupart des cas typiques avec syndrome hypertonique, le troisième comprend les cas de pseudosclérose où l'hypertonie a fait place au tremblement.

Presque chaque année apporte une nouvelle contribution à l'étude de la D.H.L.

En 1922, ce sont les travaux de Siemerling et Oloff (535) en 1923, ceux de Gerlach et Rohrschneider (501), sur la nature de l'anneau péricornéen.

En 1930, Kehrer (218) publie la première étude génétique l'ensemble de l'affection, et décrit l' « abdominal Wilson ». En 1935, Froment (141 à 145), s'attache à déterminer une séméiologie objective à la pseudosclérose.

Puis paraissent de nombreuses publications sur la cirrhose wilsonienne (André [7]), les rapports entre les affections hépatiques et le système nerveux central, tandis que les travaux de génétique de Stadler (390, 391) d'une part, de Van

Bogaert (8, 9, 42, 43) d'autre part, précisent le mode de transmission de la maladie.

Ainsi, vers 1947, l'anatomie pathologique et la clinique de la D.H.L. sont fermement établies. La parenté de la maladie de Wilson et de la pseudosclérose de Westphal-Strümpell est admise, et l'unité de la D.H.L. reconnue par tous. Cette unité se base sur des arguments cliniques communs : anneau vert et trouble de la parole ; entre les formes extrêmes, existent des formes intermédiaires. Anatomiquement, la même cirrhose à gros nodules, bien spéciale, les caractérise et les lésions cérébrales sont du même type : essentiellement névrogliques, jamais inflammatoires ni vasculaires. L'étude des souches touchées par la D.H.L. apporte un argument de plus : alors que l'homotypie clinique est de règle, on observe parfois dans la même famille, les deux aspects de la maladie.

Mais la pathogénie de l'affection reste tout à fait mystérieuse, et le problème de la primauté des lésions cérébrales ou hépatiques, sur lequel est centré tout l'intérêt, paraît insoluble.

C'est alors que deux découvertes fondamentales vont faire de la D.H.L., non plus le résultat d'une interaction entre le foie et le cerveau, mais une maladie métabolique, biochimique ; Denny-Brown et Uzman (429), démontrent en 1948, un trouble du métabolisme protidique, traduit par une aminoacidurie anormalement élevée, tandis que Cumings (88) prouve l'importance du trouble du métabolisme du cuivre. Ce dernier était connu depuis longtemps: Haurowitz (1930) (177), Luthy (1931) (256), Glazebrook (1945) (157), mais sa signification n'avait pas été mise en évidence.

Enfin, s'ouvre l'ère thérapeutique. En 1948, recherchant si par analogie avec certaines affections démyélinisantes animales, il n'y aurait pas dans la sclérose en plaques un trouble du métabolisme du cuivre, Mandelbrote (790) et ses collaborateurs étudiaient l'excrétion urinaire du cuivre après injection de B.A.L. Un de leurs sujets témoins, wilsonien, élimina deux

fois plus de cuivre que les autres. Connaissant le trouble du métabolisme de ce métal chez les wilsoniens, Porter (1949) (318) a l'idée d'administrer du B.A.L. à ses malades. Il confirme l'élimination massive de cuivre. Cumings (89) en Angleterre, Denny-Brown et Porter (103) aux Etats-Unis, tentent alors de traiter des sujets atteints de D.H.L., en mobilisant ainsi leur cuivre en excès. Ils ont des résultats favorables.

Depuis lors, tandis que ces troubles biochimiques ouvrent des horizons pathogéniques nouveaux, l'utilisation thérapeutique du B.A.L. s'étend, avec des résultats variables, mais de toute façon dignes d'intérêt, étant donné le pronostic jusque là inexorable, de l'affection.

SYMPTOMATOLOGIE

Circonstances d'apparition.

Fréquence.

La fréquence de la D.H.L. est diversement appréciée. Classiquement, il s'agit d'une maladie rare. Hall (173) en relevait dans la littérature mondiale 68 cas certains en 1921, Wilson (468) 130 en 1940 et Nayrac (283) en compte 200 connus en 1952.

Mais pour certains, elle est loin d'être exceptionnelle (103).

Sexe.

L'influence du sexe ne paraît pas décisive; si Hall (173) et Luthy (256) insistaient sur une prépondérance très considérable du sexe masculin, trouvant respectivement 50 hommes pour 18 femmes et 68 hommes pour 43 femmes, André et Van Bogaert (9) en 1950, ne trouvent plus que 93 hommes contre 69 femmes, et actuellement, on admet que les deux sexes sont frappés de façon à peu près égale.

Race.

Le rôle de la race, par contre, est plus important. Les Anglo-Saxons, les Israëlites de Pologne et de Russie — et aussi des Etats-Unis —, semblent particulièrement vulnérables alors que les races latines sont relativement épargnées (Van Bogaert).

Age.

C'est une maladie des sujets jeunes. Les troubles apparais-

sent tôt, le plus souvent entre 15 et 20 ans, les âges extrêmes étant 2 et 45 ans. On a remarqué que les formes wilsoniennes et celles à type de pseudosclérose n'apparaissaient pas au même âge. La dégénérescence lenticulaire progressive de Wilson est plus précoce que la pseudosclérose, qui apparaît surtout entre 20 et 40 ans, les cas infantiles appartenant presque exclusivement à la première.

Hérédité.

La D.H.L. est une affection familiale. Wilson l'avait déjà affirmé dans son mémoire de 1912 (463), mais il ajoutait qu'elle n'était ni congénitale ni héréditaire.

Très rapidement cependant, le caractère héréditaire et récessif de la maladie fut reconnu. Pour Hall (173), il s'agit d'un type spécial d'hérédité et d'un processus abiotrophique, ou d'une maladie d'épuisement. Pour Kehrer (218), la D.H.L. sporadique dans la moitié des cas seulement (c'est aussi le pourcentage de Hall), est une affection hérédofamiliale du mode récessif simple : les lésions nerveuses seraient secondaires à celles du foie, l'hérédité portant de façon primitive sur celles-ci.

Stadler (1939) (392) pense que l'hérédité porte sur un trouble du métabolisme polyglandulaire centré sur la glande hépatique.

Les études génétiques les plus importantes sont celles d'André et Van Bogaert (89). Trois-quarts des cas relevés par eux sont familiaux, et un quart seulement sporadiques

Il est vraisemblable que parfois l'affection peut être transmise directement, mais le mode de transmission habituel est récessif simple, ce qui explique que plusieurs enfants d'une génération soient touchés, alors que la où les générations précédentes ont été totalement épargnées.

Deux autres points ont retenu l'attention dans ce chapitre de l'hérédité wilsonienne.

Il s'agit d'une part de l'homotypie habituelle, de la

parenté clinique des cas apparus dans une même famille : Homotypie de sexe, homotypie de forme, homotypie anatomique enfin.

L'hétérotypie existe pourtant : (20, 21, 22, 8, 51) et devient alors un argument de poids en faveur de l'unicité de la D.H.L.

L'attention a d'autre part été attirée par les troubles pathologiques notés dans les familles wilsoniennes : les ascendants et les collatéraux des malades paraissent anormalement tarés. André et Van Bogaert ont étudié cette question en détail.

Ils notent des troubles mentaux, semblant traduire une « fragilité mentale » particulière, allant du simple nervosisme à l'oligophrénie, à la démence précoce, aux psychoses maniaco-dépressives ou paranoïdes. Cette hérédité psychopathique semble particulièrement sévère pour certaines souches.

Des troubles neurologiques variés sont aussi fréquemment trouvés : méningites, hydrocéphalie, épilepsie, mutité. Mais ce sont surtout des troubles extrapyramidaux qui ont été notés : chorées, maladie de Parkinson chez les parents ou grands-parents, Parkinson le plus souvent tardif, parfois plus précoce.

Parmi les affections somatiques, certaines paraissent banales, accidentelles (tuberculose, hypertension artérielle, diabète), tandis que d'autres, les plus fréquentes, sont beaucoup plus troublantes. Ce sont d'une part des cancers essentiellement digestifs, mais aussi du sein, de l'utérus, du larynx. Ce sont d'autre part, des troubles digestifs qui, contrairement à ce qu'on pourrait penser, touchent surtout le tractus gastro-intestinal — gastrites et ulcères, colites — épargnant le plus souvent le foie. Et jusqu'ici, la cirrhose n'a été signalée que deux fois chez les ascendants neurologiquement sains des fratries atteintes par la D.H.L. (447)

André et Van Bogaert, à propos de leur cinquième souche, attiraient l'attention sur l'éclosion d'une D.H.L., dans

une famille formée par la conjonction d'une souche à tare neurologique extrapyramidale sévère, avec une souche à troubles digestifs importants, comme si la somme des deux hérédités créait un terrain propice à l'éclosion de l'affection.

Les auteurs qui en 1947-1948 découvrirent le trouble métabolique général à la base de la D.H.L. fondaient de grands espoirs sur la recherche d'une aminoacidurie ou d'une hypercuprurie chez les membres apparemment sains des familles wilsoniennes, pour pénétrer plus avant dans la connaissance de l'hérédité wilsonienne. En réalité, les résultats déjà publiés n'ont guère apporté de lumière. Cela est peut-être simplement dû au fait que nous possédons encore trop peu de fratries ainsi étudiées, et un recul trop faible pour les juger.

On a surtout voulu voir ainsi si les frères et les sœurs des enfants atteints de D.H.L. cliniques étaient réellement sains, ou présentaient des formes absolument latentes, traduites seulement par une des deux anomalies biochimiques connues. Le pourcentage de ces formes latentes est encore difficile à apprécier.

Dent et Harris (710) n'ont jamais trouvé d'aminoacidurie chez les membres sains d'une famille wilsonienne qu'ils ont pu examiner.

Spillane, Keyser et Parker (385) n'ont pas trouvé d'aminoacidurie chez trois parents d'un wilsonien de 14 ans.

Nayrac (282) n'a pas décelé d'aminoacidurie chez les deux sœurs de deux enfants présentant une D.H.L. typique.

Les membres sains de la famille de Sullivan, Martin, Mc Dowell (409) n'avaient aucune anomalie.

Bearn et Kunkel (29) signalent l'absence d'aminoacidurie pathologique chez 35 membres d'une famille wilsonienne.

Par contre, Uzman et Hood (430) recherchant les troubles biochimiques chez 19 membres d'une famille (étudiés cliniquement par Hood et Fagerberg (190) très touchée par la D.H.L. (4 enfants déjà morts), trouvent chez 5 des 6 frères et sœurs apparemment sains, une aminoacidurie significative, en l'ab-

sence de toute manifestation neurologique ou hépatique (tests hépatiques, ponctions de foie ou même laparotomie). Et ces enfants avaient la même excrétion anormale de peptides que les malades.

Boudin et Pépin (52) étudient deux fratries. Dans la première le frère de sa malade et les deux enfants de ce frère avaient un métabolisme cuprique à peu près normal, mais une hyperaminoacidurie notable, avec une cuprémie et une cuprurie normales. Dans la deuxième fratrie, le père, la mère et la sœur du malade étaient normaux, mais la fille du malade, âgée de 10 mois avait une hyperaminoacidurie très nette.

Uzman (431) signale la possibilité d'une hyperaminoacidurie, mais jamais d'une cuprurie.

Enfin, Heuyer et ses collaborateurs (183) ont fait une enquête très étendue sur 25 membres sains, appartenant à trois générations d'une famille où deux enfants au moins étaient morts de la D.H.L. Ils trouvent quatre fois seulement une anomalie de la cuprémie totale, tantôt augmentée, tantôt diminuée. Le cuivre globulinique a été trouvé abaissé six fois seulement : une fois chez une nièce (de cousins germains) et les cinq autres fois dans un même groupe familial, issu d'un oncle maternel des malades morts de D.H.L. Jamais, ils n'ont pu mettre en évidence de troubles de l'aminoacidurie.

Nous ne pensons pas que l'on puisse actuellement interpréter correctement ces résultats discordants (fréquence des « formes latentes » dans certaines fratries, absence dans d'autres) et troublants (existence d'anomalies dans deux générations successives ce qui, cliniquement, est exceptionnel). Il faudrait d'autre part savoir ce que vont devenir ces sujets atteints de formes latentes : resteront-elles toujours latentes ou les troubles biochimiques seront-ils finalement générateurs de lésions ?

L'étude des antécédents personnels des wilsoniens est bien moins intéressante que celle de leur famille.

Les traumatismes jouent tout au plus comme cause favo-

risante minime (Hall [173]), qu'ils soient physiques ou psychiques (Ristic [330]).

La syphilis, la tuberculose, l'alcoolisme, évoqués en leur temps, ne sont sûrement pas en cause.

Parmi les infections, seules les encéphalites seraient à retenir.

Et l'on a voulu faire jouer un rôle prépondérant aux encéphalites des maladies infectieuses ou à l'encéphalite épidémique, dans l'étiologie de la D.H.L. En réalité, les encéphalites peuvent donner comme séquelle des syndromes wilsoniens, mais non des dégénérescences lenticulaires progressives vraies, et plutôt que de considérer l'encéphalite comme cause de la D.H.L. on doit admettre qu'elle atteint un cerveau déjà fragilisé, particulièrement vulnérable.

Relativement souvent, dans les antécédents des malades, on retrouve une ou plusieurs jaunisses, en général passagères et bénignes, survenant en temps très variable avant l'apparition des premiers symptômes de la D.H.L. : 6 ans (Herz et Drew [184]), 4 et 5 ans (Wilson [463], 1 an (Guyot [1]), 3 mois (Mattews, Milne, Bell [262]). Il s'agit parfois d'ictères à répétition (Guillain, Fiessinger, Mollaret, Delay [164]). La valeur de ces accidents hépatiques — car il ne s'agit pas d'ictère hémolytique — est difficile à établir : coïncidence, première manifestation de la cirrhose wilsonienne ou hépatite à virus, le foie fragilisé constituant un point d'appel comme le cerveau tout à l'heure ? Rien ne permet de répondre à ces questions.

Modes de début.

Des symptômes extrêmement différents peuvent marquer le début de la D.H.L. D'installation le plus souvent très insidieuse, progressive, ils réalisent parfois des débuts aigus, marqués par un épisode douloureux, infectieux ou paralytique.

Un malade de Herz et Drew (184) entre dans sa maladie par un accès éthylique aigu...

Mais le plus souvent, les troubles apparaissent très progressivement et plusieurs mois s'écoulent avant que l'on ne fasse le diagnostic.

Les phénomènes douloureux sont souvent les premiers en date. Des céphalées diffuses, sans caractère particulier, sont très fréquemment signalées, mais il peut s'agir aussi de douleurs à type de crampe affectant de préférence les territoires musculaires qui seront les premiers atteints (42, 455), de douleurs articulaires (406), abdominales (181).

Les troubles du caractère — instabilité, irritabilité, idées dépressives, troubles de la mémoire — ne sont pas rares. La D.H.L. est une maladie des sujets jeunes; rien d'étonnant que des difficultés scolaires (59, 150) amènent pour la première fois l'enfant au médecin.

On a signalé des troubles de l'état général, à type de fatigabilité intense, de lassitude après tout effort (51), des troubles du sommeil, des épisodes infectieux d'allure banale.

Mais la première place revient aux troubles moteurs — moins souvent crises convulsives (42, 412) (obs. 2, de Van Bogaert [42], Syllaba [403]) — que symptômes d'allure extrapyramidale, hypertonie ou tremblement. Ils débutent en général aux membres supérieurs, volontiers unilatéraux (89, 350), entraînant d'abord des troubles de l'écriture, puis des actes usuels de la vie. Aux membres inférieurs, ils se traduisent par une gêne à la marche, une faiblesse musculaire apparente. Parfois enfin, ces troubles moteurs ont une topographie hémiplégique (58, 181, 397).

Le premier symptôme reste souvent isolé, puis peu à peu, le tableau se complète et en trois mois, six mois, deux ans, la période d'état de l'affection est atteinte.

Le syndrome neuropsychique de la D.H.L.

Nous serons brefs sur ce chapitre, très souvent et très complètement étudié.

Trop d'arguments plaident en faveur de l'unicité de la

D.H.L. pour que l'on puisse la mettre en doute. Et cependant, les formes pures de la maladie de Wilson et de la pseudosclérose de Westphal-Strümpell sont si différentes que l'on comprend l'acharnement de Wilson à nier leur parenté, et que s'expliquent les réticences de Hall et de Froment à réunir dans un seul cadre clinique deux affections dont pourtant ces auteurs admettaient l'étroite parenté anatomique, étiologique et physiopathologique.

Un élève de Froment, Izac (201), a très bien mis en valeur l'opposition entre les deux formes :

« Schématiquement, on peut dire que le wilsonien est un grand hypertonique grimaçant et le malade atteint de pseudosclérose, un grand trembleur. L'hypertonie du wilsonien fait étrangement grimacer les muscles de sa face, de son cou, bloque sa déglutition et sa phonation. De là ce masque de gargouille si caractéritique, tout en grimaces, en contorsions caricaturales. Le rire du wilsonien est crispé, grotesque, ses joues sont constamment plissées, sa langue pend hors de sa bouche, déviée d'un côté ou de l'autre, et de ses lèvres, la salive coule sans cesse. La parole de ces malades est toujours troublée et parfois véritablement bloquée par l'apparition d'un spasme qui s'évanouira sans raison. La contracture des muscles du cou produit un déjettement continuel de la tête dans tous les sens, qui, s'ajoutant aux spasmes faciaux donne au pauvre wilsonien, un aspect des plus grotesques. A côté de cela, le tremblement des membres est très peu marqué.

» Au contraire, dans la pseudosclérose, la mimique n'est guère troublée. Quand elle l'est, c'est le plus souvent par une immobilité de masque. Les troubles de la parole ne sont jamais tels qu'on puisse parler de blocage. Les syllabes sont prononcées lentement, sans achoppement, la voix est scandée, en somme il y a une grande ressemblance avec la parole de la sclérose en plaques. Mais ici le tremblement et surtout le tremblement d'action est vraiment colossal : les muscles de l'épaule, en révolte perpétuelle, attirent le membre supérieur

et la main dans un sens contraire au sens requis. La préhension d'un objet cassable (surtout), l'écriture, deviennent rapidement impossibles. Et ce tremblement coexiste avec une hypertonie très peu marquée, parfois à peu près absente, ce qui ne se voit pas chez le wilsonien ».

Mais il n'agit là que d'une opposition théorique, et la littérature est surtout riche en observations de formes intermédiaires : pseudosclérose où l'on note une hypertonie marquée, comme dans le cas 2 de Westphal, qui présentait un rire sardonique très wilsonien, maladies de Wilson avec hypotonie, au moins partielle, tremblement intentionnel accusé. Certains de ces syndromes sont mêmes difficiles à classer, tant sont intriqués les symptômes des deux formes. D'autre part, l'oppositionisme, « signe par excellence de la série striée » (Froment) est aussi bien à la base du tremblement pseudoscléreux que des renforcements de l'hypertonie wilsonienne. Il obéit aux mêmes lois.

Nous tenterons donc, au lieu d'une description minutieuse des caractères propres aux deux affections, et des aspects anormaux parfois réalisés, une synthèse, basée sur un plan d'analyse des phénomènes dyskinétiques emprunté à Herz et Drew (181).

On peut distinguer des phénomènes akinétiques et des phénomènes hyperkinétiques (ou dyskinétiques).

La rigidité, symptôme classique des lésions striées, explique en partie la rareté et la gêne des mouvements volontaires et automatiques. C'est une hypertonie manifestement de type extrapyramidal. Les membres offrent à la mobilisation passive une résistance élastique. Les réflexes d'adaptation sont bien différents de ceux observés dans les lésions pyramidales, la résistance à l'élongation se fait par à-coups (signe de la roue dentée) et les réflexes de posture sont en règle générale exagérés. Cette rigidité est d'ailleurs variable et discontinue, obéissant, nous le verrons plus loin, aux mêmes lois que les

mouvements anormaux. Mais l'hypertonie n'explique qu'incomplètement l'akinésie.

1. — PHENOMENES AKINETIQUES.

Ils s'expriment par la perte de la spontanéité, la lenteur des mouvements actifs, la rareté des mouvements associés.

La perte de la spontanéité se traduit au niveau du visage par cet aspect lisse, tombant, inexpressif, avec fixité du regard, propre à la pseudosclérose et à la maladie de Wilson, lorsque le malade dort ou est au repos complet. Un degré de plus et c'est le visage grimaçant « figé comme dans un masque de souffrance » (Verger et Aubertin [434]) du wilsonien éveillé. Au niveau des membres, c'est elle qui fixe les bras en extension, les avant-bras, tournés en dehors, plus rarement en flexion, les doigts fléchis dans la main, qui maintient les jambes en extension complète, avec pieds en varus équin.

La lenteur des mouvements actifs explique les troubles de la démarche, raide, guindée, la dysphagie, qui est essentiellement buccale et la dysarthrie, du moins en partie : la parole est lente et hachée, parfois explosive : « Quoiqu'à un examen superficiel, il semble y avoir une assez grande différence dans le trouble de la parole dans la maladie de Wilson et la pseudosclérose, il n'est pas douteux qu'il s'agit seulement de différences quantitatives, car ce qui est le fait primitif dans les deux cas, c'est incontestablement une bradylalie provoquée par l'état hypertonique des muscles servant à la phonation... On a l'impression nette que le malade a à vaincre une résistance considérable pour amener ses muscles phonateurs à fonctionner, exactement de la même manière que nous le constatons pour la musculature des membres » (Hall [173]). Verger et Léger (437), plus tard, ont insisté sur la difficulté particulière de leurs malades à mobiliser volontairement la musculature linguo-faciale rigide. Il leur était impossible au commandement de fermer la bouche, et surtout de tirer la langue. Ils y parvenaient seulement après un long temps perdu et des

efforts répétés. Ce « signe de la langue » objective l'hypertonie à prédominance facio-bucco-pharyngée assez spéciale à la D.H.L.

On observe assez souvent des troubles précoces de la déglutition, qui relèvent du même mécanisme.

La rareté des mouvements associés s'objective par la perte de balancement des bras, et des troubles de l'équilibre pendant la marche.

L'akinésie peut dominer à tel point que l'on a observé des dégénérescences lenticulaires progressives purement akinétiques, sans tremblement (Economo [117], Buscaroli et Rizzo [65]).

2. — PHENOMENES HYPERKINETIQUES.

Sous ce titre doivent être rangés les divers mouvements anormaux rencontrés dans la D.H.L.

Un tremblement de repos, spontané, régulier, est souvent observé, alors même que le malade est en état de relâchement musculaire complet. Il prédomine aux membres supérieurs, et intéresse surtout la main et les doigts, mais aussi la tête, et souvent la langue. L'analyse cinématographique permet de voir qu'il est dû à une activité alternative et régulière des muscles agonistes et antagonistes. Il est très stéréotypé, toujours dans le même plan de l'espace. Pour un cas donné, seules la vitesse et l'amplitude varient.

Le deuxième type de dyskinésie est beaucoup plus fréquent, beaucoup plus caractéristique : c'est un trouble dans le maintien des positions que l'on peut d'ailleurs décomposer en « ataxie intentionnelle statique » (Herz et Drew) et en tremblement régulier apparaissant ou augmentant lors du maintien des attitudes. Ce dernier est un tremblement régulier, d'allure stéréotypée, très proche à l'examen cinématographique du tremblement de repos dont il n'est que l'exagération, simple augmentation de vitesse et d'amplitude. Les

cycles des mouvements antagonistes alternatifs se placent aussi dans la même dimension de l'espace.

Dans d'autres cas, tout le membre, aussi bien que ses différentes parties, est agité de mouvements variant constamment, dès qu'il s'agit de maintenir volontairement une attitude, en l'absence de toute activité spontanée de repos. Les variations des mouvements ne sont déterminées que par les possibilités articulaires, car elles résultent d'un manque de coordination des groupes musculaires assurant normalement la fixité d'une articulation. Ainsi l'épaule permet une plus grande variété de mouvements que le coude (flexion-extension et pronosupination) et que le poignet (flexion-extension seulement). Cette variété de dyskinésie est objectivée par l'épreuve « doigt-nez » : le mouvement rapidement exécuté se fait normalement jusqu'à l'approche du but. Le tremblement apparaît lorsque le malade garde le contact et son amplitude augmente rapidement tant que l'attitude est maintenue. C'est lui que Strümpell décrivait en 1898 : « Dès que le malade élève les bras étendus, un tremblement rythmique apparaît dans tout le bras. Il augmente en sévérité et ne peut être mieux comparé qu'à certains mouvements de natation ou aux battements d'ailes (Flügelschlagen) de jeunes oiseaux malhabiles ».

Il existe un autre type de dyskinésie, le « tremblement » survenant parfois pendant l'exécution de mouvements actifs. C'est une incoordination d'allure cérébelleuse, phénomène d'agitation rythmique particulier ne survenant que lors des mouvements intentionnels. On l'observe avec son maximum de pureté dans la pseudosclérose, et c'est sur elle que Froment a bâti sa « séméiologie objective » de la pseudosclérose. Les mouvements involontaires, anarchiques, désordonnés, s'opposent aux mouvements volontaires à l'encontre desquels ils vont. Ce sont les « spasmes oppositionistes », qui font faire de brusques embardées à la main et l'écartent du but lorsqu'elle veut saisir un objet.

Le quatrième type de dyskinésie est une activité irrégulière, spontanée, involontaire. Il s'agit de mouvements isolés et simples de différentes parties des membres ou du tronc, apparaissant à intervalles irréguliers. Ces mouvements involontaires revêtent une allure choréique lorsqu'ils se reproduisent sans interruption et sont relativement rapides. Leur amplitude est plus ou moins grande. Ils peuvent prédominer à la racine des membres (Verger et Bergouignan [435]). On les considère plutôt comme athétosiques et dystoniques quand ils sont lents, raides, avec maintien des positions intermédiaires ou terminales. Les spasmes de torsion en constituent un exemple (434, 438, 338).

Plus que le type de la dyskinésie, d'ailleurs, sont caractéristiques ses variations et l'influence de toute une série de facteurs extrinsèques, modifiant l'hypertonie wilsonienne aussi bien que le tremblement du type Westphal-Strümpell. La fatigue, la station debout, la marche, le froid, mais surtout l'émotion et l'attention augmentent la dyskinésie. « Réactions motrices aussi illogiques qu'indomptables, que déclanchaient les causes les plus futiles et en particulier la présence de témoins et des observateurs. Il y avait bien là, semble-t-il, un caractère de race, stigmatisant le comportement de tout un groupe de syndromes extrapyramidaux » écrit Froment en 1936. Plusieurs épreuves, maintenant classiques, permirent à l'auteur lyonnais (145) d'objectiver cette influence de l'attention et de l'émotion sur la dyskinésie de la D.H.L. Saisir un objet, écrire, boire, sont des actes plus difficiles pour ces malades, lorsque l'objet est cassable, le verre plein d'eau risquant d'être répandue, ou la main guidée. « La main qui, tremblante, rétive, même soutenue et guidée, se refuse et se cabre, qui d'autant plus violemment se met en rébellion que plus on cherche à contenir ses oscillations et à les maintenir — non moins que l'anneau vert cornéen — trahit la pseudosclérose ». Et cet oppositionisme manque dans la sclérose en plaques.

Mais même le phénomène oppositioniste ne peut être con-

sidéré comme pathognomonique de la D.H.L. (Bonduelle). Car, en réalité, ces variations de la dyskinésie sous l'influence de facteurs extérieurs, psychiques le plus souvent, existent dans tous les syndromes striés, et pas seulement dans la maladie de Wilson ou la pseudosclérose : le choréique qui se sent observé augmente sa gesticulation, l'émotion aggrave le tremblement du parkinsonien et rend sa parole inintelligible. Il nous semble donc que l'étude de la dyskinésie peut toujours permettre un diagnostic de localisation — noyaux gris centraux — mais jamais un diagnostic étiologique précis : le syndrome neurologique ne suffit pas à caractériser la D.H.L.

3. — AUTRES SYMPTOMES.

L'hypertonie et les mouvements anormaux qui, aux yeux des premiers auteurs, constituaient toute la symptomatologie nerveuse de la D.H.L., peuvent s'accompagner de troubles divers, moins caractéristiques évidemment.

Les réflexes tendineux, souvent vifs, peuvent même être polycinétiques, avec clonus du pied et de la rotule, et le réflexe cutané plantaire, normalement en flexion, a été trouvé parfois en extension (51, 379, 403, 434, 449, 471, 471, 478).

A côté de ces signes pyramidaux (que Luthy (256) en 1930 trouvait déjà 21 fois sur 110 cas) on a signalé des troubles cérébelleux vrais. Ceci ne saurait surprendre, les lésions du cervelet ou du moins des voies cérébelleuses, jouant parfois un rôle important dans la dyskinésie. Citons le deuxième malade de la thèse de Pépin (307) chez lequel, après une aggravation brutale du syndrome existant, fut noté transitoirement un grand syndrome ataxique, statique et cinétique, avec astasie, abasie, incoordination massive, nystagmus...

Des troubles sensitifs et beaucoup plus souvent des troubles végétatifs, rougeur de la face, hypersalivation, hypersudation — ont été rapportés.

Enfin, des crises apoplectiformes et épileptiformes émaillent assez souvent l'évolution de la D.H.L. (152, 170, 191, 268,

287, 300, 306). Tout au long de sa maladie, le cas 2 de Pépin, déjà cité, présenta des équivalents : crises d'anarthrie, et même un état de mal bravais-jacksonien, moteur, grave. Plus souvent, les crises sont des crises épileptiques généralisées, tonicocloniques banales.

4 — LE SYNDROME PSYCHIATRIQUE.

Les sujets atteints de D.H.L. présentent en règle générale des troubles mentaux assez particuliers, sur lesquels Wilson attirait déjà l'attention. Les psychoses véritables sont rares, les troubles intellectuels aussi. Ce sont de loin les troubles thymiques qui sont les plus apparents.

Malgré l'importance et la gravité des troubles neurologiques, ces malades présentent une euphorie qui ne manque pas d'attirer l'attention. Elle coexiste souvent avec un certain puérilisme, un comportement enfantin. Assez souvent aussi cette euphorie alterne avec des périodes de dépression, durant lesquelles les malades sont maussades, facilement irritables. En somme, il s'agit avant tout d'un dérèglement de l'émotivité.

On ne trouve pas forcément de déficit intellectuel. Les malades frappent plutôt par leur « raideur et lenteur psychique » (Boudin [51]) ralentissement intellectuel sans affaiblissement vrai. Les observations comme celle de Goddhart (158), où la déchéance intellectuelle fut rapide, où celle du troisième enfant de la fratrie de Curran (91, 92), Sullivan, Martin et Mc Dowell (409), dont le test de Stanford-Binet était à 103 à 13 ans, et 73 deux ans plus tard, sont exceptionnelles. La détérioration, lorsqu'elle existe, survient très lentement.

Les psychoses graves sont elles aussi très rares. Citons les idées paranoïdes et les hallucinations probables du malade de Jackson et Immermann (202), hypomaniaque, fabulant; la psychose hallucinatoire chronique avec troubles sensoriels auditifs et cénesthésiques permanents du malade d'Abely et Guyot (1); le délire onirique nocturne du premier malade de Verger et

Aubertin (434); les alternatives de lucidité et de confusion profonde, avec agitation psychomotrice du cas 1 d'Amyot (4); et l'état démentiel du deuxième malade de Pépin, précédé d'un syndrome mental rapidement évolutif, avec idées délirantes érotiques, mystiques, de persécution avec tentative de suicide, puis dépression mélancolique.

5. — LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

La pratique de l'encéphalographie gazeuse a permis ces dernières années d'intéressantes constatations, montrant tantôt un certain degré d'atrophie corticale asymétrique (159, 449), à prédominance frontale (51), tantôt une légère hydrocéphalie (72, 159, 282).

Des tracés électroencéphalographiques sont assez souvent mentionnés dans les observations récentes. Les tracés sont d'habitude normaux (1 cas de Delmas-Marsalet, Faure et Arne [101], 5 cas de Herz et Drew [181], 4 cas de Strauss et coll. [402], 2 de Denny-Brown et Porter [103], 1 de Boudin [51], du moins au début, tant que les troubles moteurs ne sont pas importants (Denny-Brown).

Des anomalies ont cependant été constatées, mais elles n'ont rien de caractéristique. Weatherly (449, Bridgman et Smyth (59) observent des tracés normaux pour leur plus grande part, avec de temps en temps, des bouffées de haut voltage, et des rythmes lents, Schechter et Jones (350) un tracé de sommeil. Nayrac et ses collaborateurs (282) trouvent deux sortes d'anomalies, avec un tracé dans l'ensemble normal : dysrythmie épisodique constituée d'ondes supravoltées, surtout pariétales postérieures, paramédianes et d'autre part une activité lente à 4,5-5 cycles secondes alternant avec l'alpha, sous les électrodes postcentrales. Heuyer et coll. (182), Boudin et coll. (51) ont enregistré des E.E.G. assez anormaux avec des bouffées de rythmes rapides ou au contraire lents, delta parfois, theta irrégulier le plus souvent. Enfin, Babcock et Brosin (15), trouvent des rythmes frontaux lents, et Horn-

bostel (195), Streifler et Feldman (403) une dysrythmie généralisée. L'E.E.G. du malade de Scharenberg et Drew (348) montrait des altérations diffuses, modérées.

Le syndrome pigmentaire.

Il a dans la D.H.L. une double localisation : les yeux, la peau.

La pigmentation cornéenne, décrite d'abord par Kayser et Fleischer, puis par Salus (513), dans des cas considérés comme sclérose en plaques, fut rattachée à la pseudosclérose par Strümpell (407). Elle en constitua bientôt un signe de toute première importance, permettant de porter à coup sûr le diagnostic de maladie de Wilson ou de Westphal-Strümpell lorsqu'on l'observe à côté d'un syndrome strié ou hépatique. Elle est en effet pratiquement pathognomonique de la D.H.L. On ne la voit en dehors de ce cadre que dans certaines intoxications métalliques, rares et nettement individualisées.

D'après les observations publiées sous le titre de D.H.L., elle ne serait pas constante, existant dans 60 % des cas environ. D'abord décrite dans la maladie de Westphal-Strümpell, elle serait plus fréquente dans cette forme que dans la maladie de Wilson : Hall (173) la retrouve presque toujours dans les cas de pseudosclérose qu'il collige en 1921. Il nous semble, à la lumière des données biochimiques actuelles, que cette notion doive être révisée; nous reviendrons sur ce point plus tard. Il faut par ailleurs remarquer que la pigmentation cornéenne n'est pas toujours évidente, et a pu passer facilement inaperçue, pour des observateurs peu prévenus. D'autre part, l'anneau de Kayser-Fleischer a été trouvé dans pratiquement toutes les observations récentes : ainsi Bearn et Kunkel en 1954 (30) le signalent 16 fois sur 17, et le diagnostic de ce dix-septième cas paraît très incertain.

A l'examen direct, à l'œil nu, elle se présente comme une bande circulaire, large de 1 à 3 millimètres, à la périphérie

de la cornée, un peu comme le gerontoxon. Elle est parfois très visible et même photographiable (103, 403, 429). Mais d'autres fois, elle est très difficile à affirmer ainsi et l'examen à la lampe à fente est nécessaire. Elle se présente là aussi comme un anneau péricornéen, à bordure périphérique généralement nette, n'atteignant pas le limbe, moins bien limitée en dedans. Cet anneau est le plus souvent ininterrompu, mais présente parfois une solution de continuité. La bilatéralité est de règle. Exceptionnellement existe un double cercle, concentrique (447). Sa couleur, souvent non uniforme, est variable, allant du brun rouge au vert blanc ou au vert jaune. L'examen à la lampe à fente et l'histologie ont permis de préciser la topographie de l'anneau : il siège à la face postérieure de la membrane de Descemet, au contact de l'endothélium. Il est constitué de petits grains arrondis, pigmentés, disposés les uns à côté des autres de manière à former un anneau régulier ou donner un aspect de dentelle ajourée.

L'anneau vert péricornéen « anneau de Kayser-Fleischer » peut s'accompagner d'autres modifications de l'œil.

La plus importante est la semble-cataracte en fleur de tournesol, décrite pour la première fois par Siemerling et Oloff (535) dans un cas de pseudosclérose. C'est une légère opacité gris-bleu située dans la partie antérieure du cristallin, dont le centre est plus clair que la périphérie. Visible seulement en lumière réfléchie, elle présente alors un reflet brillant, avec toutes les couleurs de l'arc-en-ciel, et prédominance du rouge et du vert. Elle est bien moins souvent signalée que la pigmentation cornéenne (103, 195, 343, 449, 505, 517, 544).

Uzman et Denny-Brown (429) ont trouvé dans un cas de D.H.L. une zone pigmentée brun foncé de un millimètre de large sur la sclérotique, entourant le limbe.

Pillat (515) a observé dans un cas, une dégénérescence rétinienne spéciale et de plus, des taches gris clair sur la rétine, sans rapport avec les vaisseaux.

Mais il s'agit là de faits isolés, loin semble-t-il, d'avoir l'importance de l'anneau ou de la pseudocataracte.

Une pigmentation brune ou vert brunâtre a été retrouvée au niveau de la peau, plus rarement qu'au niveau de la cornée, il est vrai. Cette pigmentation existe soit sous forme de plaques isolées, bien limitées, à la nuque, à la face et aux extrémités (50, 173, 185, 332, 380), soit comme pigmentation généralisée : teint brun sale, un peu ardoisé (184, 478, 447).

Le syndrome hépatique.

Les caractères particuliers de la cirrhose wilsonienne sont actuellement bien connus. En 1912, Wilson (463) avait insisté sur sa latence clinique, contrastant avec l'importance des lésions histologiques. André (6), en 1946, écrit : « Nombreux sont les cas de D.H.L. où l'anamnèse ne révèle aucun passé hépatique, et où les signes objectifs et subjectifs d'insuffisance hépatique font défaut ». Les chiffres sont éloquents : sur 145 cas retenus dans la littérature par André, il y a 110 cirrhoses latentes, et 27 cas, soit 18,5 % « où la symptomatologie hépatique et splanchnique se manifeste intensément et peut tenir une place dans le tableau clinique aussi importante et même plus importante dans certaines observations que les signes neurologiques. Dans 5 % des cas (7 sur 145), les signes splanchniques peuvent se manifester à l'exclusion de la symptomatologie neurologique ».

LES FORMES COMMUNES A CIRRHOSE LATENTE

1. — Symptômes et signes cliniques.

On n'observe à aucun moment de l'évolution d'insuffisance hépatique grave, sinon parfois à une phase tout à fait terminale, où se produit comme une décompensation brutale. Ce sont alors en général des troubles de la crase sanguine,

pétéchies, fragilité capillaire et irrétractibilité du caillot, hémorragies gingivales ou gastro-intestinales, qui donnent une note cirrhotique à un tableau presque exclusivement neurologique.

Auparavant, pendant toute l'évolution, rien ne permettait de prévoir la cirrhose telle que l'autopsie la montrera. Un ictère passager, bénin, a pu marquer, nous l'avons vu, les antécédents ou le début de l'affection, trahissant la tare hépatique. Des phénomènes douloureux attirent parfois l'attention sur les viscères : douleurs de l'hypocondre gauche : (20, 21, 22), ou droit (127, 174, 181, 315, 404). Mais le plus souvent, on ne constatera jamais que des signes digestifs frustes, traduisant d'ailleurs aussi bien une atteinte du tractus gastro-intestinal qu'une lésion du foie. Ce sont de l'anorexie, des nausées, des vomissements ou de la diarrhée, souvent groupés en « crises gastro-intestinales » durant quelques jours seulement et réapparaissant après un laps de temps variable.

L'examen montre en général une diminution de l'aire de matité hépatique. Une hépatomégalie peut cependant exister, peu souvent à vrai dire (325, 380, 478) et elle disparaîtra en général en cours d'évolution, parallèle à l'atrophie de la glande (André [6], cas 2). Plus fréquente, plus intéressante, est la splénomégalie, dont la valeur diagnostique est grande, lorsqu'on la rencontre avec un syndrome strié. Il est malheureusement rare dans cette forme habituelle de la cirrhose wilsonienne que son importance en permette la palpation sous les fausses côtes (7 fois seulement sur les 68 cas de Hall [173]).

Ainsi, la latence clinique du désordre hépatique est bien la règle. Le diagnostic du D.H.L. ne pouvant s'appuyer seulement sur les caractères de la dyskinésie, l'anneau de Kayser-Fleischer passant pour inconstant, on conçoit sans peine l'acharnement avec lequel on a tenté de mettre l'insuffisance fonctionnelle du foie en évidence.

2. — Signes biologiques.

Il est bien difficile d'apprécier les résultats apportés depuis 1912 par les différents auteurs. Chapitre aux frontières imprécises, l'exploration fonctionnelle du foie s'enrichit constamment de méthodes nouvelles, cependant que les anciennes, dénigrées, tombent dans l'oubli. Personne ne songe aujourd'hui à juger la valeur d'un parenchyme hépatique par la recherche de l'hémoclasie digestive de Widal et Abrami, ou l'épreuve de Roch, au bleu de méthylène. Même l'épreuve au rose bengale, relativement récente, est considérée comme sans valeur par les Anglo-Saxons, qui lui préfèrent l'épreuve à la bromosulphonephtaléine. La mode est actuellement à l'exploration du métabolisme protidique et aux épreuves de traversées. La fonction protidique du foie — les albumines sériques semblent synthétisées uniquement par cet organe — est étudiée par la réunion de plusieurs tests de labilité colloïdale (de Mac Lagan, de Hanger, de Gros, de Kunkel, de Wunderly...) constituant une « constellation de tests » ou un « clavier sérologique hépatique ». L'électrophorèse des protides les complète ou les remplace. Les épreuves de traversée — épreuve couplée galactose-benzoate — explorent le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau et des sucres, et la fonction antitoxique de l'organe. Tels sont les documents biologiques que l'on trouve dans la littérature moderne concernant la D.H.L. Il faut bien entendu y ajouter l'exploration de la fonction biliaire du foie, la seule peut-être à ne pas avoir souffert de l'évolution hépatologique et qui, à notre avis du moins, est infiniment plus sûre et plus « spécifique » que les précédentes. Car les tests de floculation, l'expérience le prouve, sont loin de représenter une exploration hépatique idéale. Les épreuves de traversée, elles, sont sujettes à des erreurs de mesure et d'interprétation non négligeables.

Nous n'avons pas parlé jusqu'ici de l'exploration de métabolisme des glucides. Trop de facteurs extrahépatiques

entrent dans la glycorégulation pour que la constatation d'une glycosurie ou d'une anomalie dans les épreuves d'hypoglycémie et d'hyperglycémie provoquée puisse en aucune manière permettre d'affirmer l'atteinte hépatique.

Ces réserves étant admises, nous possédons deux sources de renseignements sur l'insuffisance hépatique biologique des wilsoniens. Ce sont d'une part les revues d'André (6) en 1946 et de Messimy, Castaigne et Trembley (268) en 1947, et d'autre part les cas publiés depuis lors, ayant bénéficié des techniques « modernes » d'exploration du foie.

André ne retient dans la littérature que les cas étudiés histologiquement, présentant un anneau cornéen ou un caractère familial certain. Sur ces 145 cas, 110 fois la cirrhose est latente, mais bien souvent l'enquête biologique n'est pas utilisable, parce qu'insuffisante, non répétée, non spécifique ou même absente. 45 observations restent dans lesquelles d'ailleurs les recherches hépatiques que l'on considère aujourd'hui comme spécifiques sont étonnamment rares. 30 fois, en l'absence de tout signe clinique, l'insuffisance fonctionnelle du foie est nettement mise en évidence. L'urine de ces malades contient souvent de l'urobiline et de l'urobilinogène, mais ce n'est pas une règle absolue. Les sels et les pigments biliaires n'y sont que rarement décelés. La détermination de la bilirubinémie donne des résultats discordants. La galactosurie provoquée est anormale 15 fois sur 19. Enfin, la cholestérolémie et le rapport serine-globulines, dans les rares cas où il fut recherché, sont normaux, Dans les 15 autres cas relevés par André, l'enquête biologique sur la fonction hépatique est restée négative. (L'auteur pense d'ailleurs que si les épreuves avaient été plus variées et multipliées au cours de l'évolution, ce chiffre serait plus faible.)

L'année suivante parut le travail de Messimy, Castaigne et Trembley (268), avec les résultats suivants : fonction biliaire et chromagogue : dans la très grande majorité des cas, pas de trouble; fonction estérasique peu touchée; épreuves de

floculation le plus souvent positives; les épreuves utilisant pour base les troubles du métabolisme des hydrates de carbone sont le plus souvent perturbées. Mais les auteurs opposent la positivité de cette série aux autres et discutent le rôle du foie dans un métabolisme qui peut subir des dérèglements d'origine centrale. Ils concluent : l'exploration biologique — dans l'état actuel des choses — ne peut, comme la clinique, suffire à affirmer la cirrhose.

Nous avons relevé dans la littérature 30 cas de D.H.L., publiés depuis 1947 et pour lesquels une étude biologique suffisante a été faite. Sur ces 30 cas, 28 fois la cirrhose est latente cliniquement, et 20 fois l'enquête biologique a décelé une atteinte hépatique. Mais celle-ci est extrêmement variable. Elle est rarement importante, avec inversion du rapport sérine-globuline, diminution du taux de prothrombine et forte positivité des tests de floculation. Le plus souvent sont observées une légère rétention de la bromesulfonaphtaléine et la positivité modérée d'un ou deux tests (Hanger le plus souvent). Le protéinogramme est en règle normal.

Que conclure que cette exploration biologique du foie dans les formes communes de la D.H.L. ?

A notre avis, elle constitue un échec : les méthodes modernes aussi bien que les anciennes échouent dans certains cas à mettre en évidence l'atteinte anatomique que l'on constatera au cours d'une laparotomie ou à l'autopsie du malade. Souvent, elles montrent bien un dysfonctionnement hépatique, mais trop discret pour être interprétable sans hésitation.

3. — Signes biopsiques.

Mais cette exploration biologique a perdu de sa valeur, et le problème une grande partie de son intérêt depuis l'apparition de la ponction-biopsie du foie.

Si l'on peut à juste titre hésiter devant une laparotomie pour confirmer un diagnostic cependant important à poser, car on sait que ces malades sont chirurgicalement fragiles, la

ponction biopsie du foie peut être pratiquée ici sans crainte : chez ces sujets dont les fonctions hépatiques ne sont pratiquement pas troublées, nous venons de le voir, elle est inoffensive en théorie et a, de fait, été utilisée sans incident par plusieurs auteurs.

Ristic (332) ramène ainsi un parenchyme normal (obs. 3) dans une pseudosclérose typique. Uzman et Denny-Brown (483) trouvent des cellules de taille très variable; beaucoup sont augmentées de volume : leur cytoplasme est clair, avec de nombreux grains brun-jaune, qui ne sont pas de l'hémosidérine. Les noyaux sont anormalement grands, certains sont vacuolaires.

Cooper, Eckhardt, Faloon et Davidson (85) ont pratiqué des P.F. dans 3 cas de D.H.L. : dans le premier, les cellules sont bien conservées, avec un cytoplasme acidophile granuleux; il y a des cellules géantes et binuclées, mais pas de nécrose. Le fragment prélevé comporte un îlot de tissu fibreux collagène, avec des canalicules biliaires et une infiltration de cellules rondes; dans le deuxième l'aspect du parenchyme est comparable, les cellules contiennent un pigment jaune-brun, et il n'y a pas de fibrose; le troisième présente des lésions analogues, avec ici aussi une surcharge pigmentaire abondante.

Nayrac et ses collaborateurs (283) ne trouvent pas dans leur premier cas d'atteinte cellulaire mais une hypertrophie et une collagénisation presque totale du réticulum, qu'ils interprètent comme un processus cirrhotique au début; dans leur deuxième cas, une stéatose légère, avec hyperplasie compensatrice des hépatocytes, et une hyperplasie kupférienne.

Heuyer (182) : dégénérescence vacuolaire du parenchyme, irrégulièrement distribuée, et début de sclérose périlobulaire.

Dans un cas publié la même année par Denny-Brown et Porter (103) le fragment ramené à la P.F. est une partie d'un lobule fortement dégénéré, séparé par un septum fibreux d'un lobule se régénérant activement.

Schechter et Jones (350) trouvent de la stéatose et de la fibrose.

Boudin et Pépin (51), dans l'observation publiée en 1952, trouvent des altérations cellulaires très variables en degré et en localisation et des zones de nécrose au contact d'une sclérose périlobulaire avec réaction cellulaire inflammatoire chronique. Leur deuxième malade ne présente guère de lésions cellulaires (l'ordination des lobules est respectée, il y a de petites zones de cytolyse à leur périphérie, avec quelques éléments inflammatoires, quelques vacuoles graisseuses, des cellules binuclées, une discrète hyperplasie kupférienne) mais en un point une zone de sclérose dense avec fibroblastes et néocanalicules biliaires. Plus tard, après une poussée évolutive, une nouvelle P.F., chez ce même malade, montrera une dégénérescence parenchymateuse diffuse avec cirrhose périlobulaire.

L'observation de Ladwig (233) montre, contrastant avec une discrète insuffisance hépatique biologique, d'importantes altérations histologiques : bouleversement de l'architecture hépatique, le parenchyme étant constitué de nodules cellulaires sans orientation, entourés d'un tissu cicatriciel riche en néocanalicules biliaires, en fibroblastes, en lymphocytes. Certaines plages cellulaires sont très altérées (stéatose), d'autres le sont peu ou pas. Les noyaux des hépatocytes sont souvent gros, vacuolaires. La capsule de Glisson est très épaissie, fibreuse.

Sullivan, Martin et Mc Dowell (409) ont effectué des ponctions de foie dans deux cas de D.H.L. absolument typiques, après vingt ans d'évolution : fragment ramené normal.

Enfin, ponction de foie normale dans le cas de maladie de Wilson indiscutable publié en 1954 par Hornbostel (195).

Un fait nous semble particulièrement surprenant, et c'est lui qui justifie le long inventaire précédent : 7 fois sur les 16 ponctions de foie dont nous venons de résumer les résultats, il n'y avait pas de fibrose, alors que l'intensité de la fibrose

est justement un des grands caractères du foie wilsonien. Deux explications s'offrent : ou bien la P. F. a surpris un stade précoce de la cirrhose, ou bien le fragment hépatique prélevé ne traduit pas les lésions réelles. La première hypothèse nous paraît difficilement soutenable : avant l'apparition des P.F., des laparotomies étaient faites, à un stade évolutif comparable lorsque la laparotomie avait pour but une vérification du foie, à un stade très précoce lorsque la laparotomie était, avant que le diagnostic de D.H.L. ne soit posé, dirigée contre une ascite ou une splénomégalie. Et c'était toujours la cirrhose constituée qui était trouvée, et non une précirrhose. Aussi, à notre avis, la deuxième hypothèse est-elle la bonne : la fibrose manque dans le fragment prélevé, mais non dans l'organe malade. En effet, pour être inoffensive, la P.F. doit être faite avec une aiguille relativement fine et l'on a les plus grandes difficultés à prélever à la fois, dans un organe scléreux, l'îlot parenchymateux et le tissu fibreux voisin : tantôt le tissu scléreux fuit devant le trocart et l'on ne ramènera que quelques cellules souvent presque saines (îlot d'hypertrophie compensatrice), tantôt le tissu conjonctif obstrue la lumière du trocart et empêchera de retirer le cylindre de parenchyme habituel. Ces difficultés de la P.F. sont bien connues dans les cirrhoses banales, éthyliques.

Ainsi, la ponction de foie dans la D.H.L., quoique supérieure souvent à l'exploration biologique, ne nous paraît-elle pas d'une fidélité absolue: pour une raison d'ordre purement technique, l'échantillon prélevé peut donner une image inexacte parce que partielle des lésions.

Notons enfin qu'il sera intéressant, à l'avenir, d'effectuer des ponctions de foie chez les membres apparemment sains des fratries wilsoniennes. Une telle exploration n'a été jusqu'ici effectuée qu'à deux reprises : Uzman et Hood (430) trouvent un foie histologiquement normal chez un sujet présentant une aminoacidurie; Boudin et Pépin (51) trouvent des altérations discrètes chez deux frères de leur malade de 1952.

LES FORMES SPLANCHNIQUES DE LA D.H.L.

S'il existe des cirrhoses latentes, dans certains cas les symptômes abdominaux occupent une place importante dans le tableau clinique : c'est tantôt une ascite, s'accompagnant ou non d'autres signes de cirrhose, c'est d'autres fois une splénomégalie particulièrement marquée. Les symptômes nerveux sont très souvent discrets ou frustes, pouvant échapper lors des premiers examens, focalisés sur les signes abdominaux, mais tôt ou tard, ils viennent compléter le tableau clinique. Dans certains cas, le malade meurt sans qu'ils apparaissent, et c'est à ces formes que l'on réserve le nom d' « abdominal Wilson ».

Les formes ascitiques publiées sont nombreuses, familiales (22, 343) ou sporadiques (379, 412, 234, 148, 497, 6, 261, 134, 352, 314, 371, 446, 391, 41, 135, 473, 9, 181).

D'autres formes splanchniques de la D.H.L. se caractérisent par des symptômes spléniques. Ce sont les formes splénomégaliques simulant souvent la maladie de Banti (341, 62, 114, 322, 450, 260, 437, 330, 263, 195, 29, 447).

Parfois le syndrome abdominal est plus atypique : hémorragies gastro-intestinales (128), insuffisance hépatique grave (181).

Ces formes splanchniques donnent souvent lieu à des erreurs de diagnostic. Devant l'ascite, on pense parfois à une cirrhose avec hypertension portale (cas d'Herz et Drew (184) chez lequel fut faite une anastomose spléno-rénale) ou plus souvent, parce qu'il s'agit de sujets jeunes, amaigris, asthéniques, à une péritonite tuberculeuse. Mais l'erreur la plus fréquente est causée par la splénomégalie pour laquelle on porte le diagnostic de maladie de Banti. La splénectomie en est la conséquence logique (Walsh [446], Rabiner et Joachim [322], Bridgman et Smyth [59], Dupérié [114], Bruchner [62])... (L'indication opératoire est d'ailleurs discutable [263] : lorsque la D.H.L. réalise un syndrome bantien certain, la splénectomie est évidemment la seule arme contre

l'anémie et les hémorragies, mais elle n'a pas toujours des conséquences heureuses : ces malades supportent mal les interventions chirurgicales.)

Le diagnostic des formes splanchniques de la D.H.L. est d'autant plus difficile que bien souvent les symptômes nerveux apparaissent tardivement, restant discrets, et parfois même n'apparaissent pas.

Ce sont ces derniers cas, dont la symptomatologie demeure viscérale tout au long de l'évolution, et dont la mort est le fait de l'atteinte hépatique qui constituent l' « abdominal Wilson » de Kehrer, ou formes portales pures. Le diagnostic n'en est guère possible que lorsque dans la même fratrie, d'autres enfants présentent des formes habituelles de la D.H.L., ou lorsque les malades présentent un anneau de Kayser-Fleischer (398, 337, 218, 42, 116, 176, 224, 267, 343, 403, 430, 432, 195, 83, 447).

Les observations les plus célèbres sont celles de Barnes et Hurst (20 à 21) et de Lhermitte et Muncie (249, 250).

L'étude histologique de ces formes portales pures, lorsqu'elle a été faite, a montré en général des altérations significatives des ganglions de la base, absolument latentes.

Cliniquement, l'atteinte du foie dans la D.H.L. paraît ainsi extrêmement polymorphe.

Très souvent, elle ne se manifeste pas. Et l'on a publié quelques rares cas où, même histologiquement, il n'y avait pas de lésion hépatique, nous y reviendrons. Mais le plus souvent, la cirrhose anatomique existe, latente cliniquement et même biologiquement. (Cette latence biologique est sujette à caution : le perfectionnement des méthodes d'exploration fonctionnelle hépathique, la répétition des recherches au cours de l'évolution la réduira vraisemblablement.) Cliniquement, dans les formes communes de la D.H.L., il n'est pas rare qu'à un moment quelconque de l'évolution apparaisse un symptôme d'allure digestive ou même hépatique, d'habitude noyé dans le tableau neurologique et transitoire.

Parfois, pourtant, l'atteinte du foie est manifeste, dans le contexte cependant très neurologique. Un degré de plus et la symptomatologie viscérale domine nettement, à un moment donné, les signes nerveux. Ailleurs les deux atteintes marchent de pair. Et dans certains cas, le foie paraît être la cause de la mort.

Enfin, il existe tout à fait à l'opposé des formes nerveuses pures, des formes splanchniques pures : dans une fratrie wilsonienne un sujet meurt d'une affection abdominale, mais la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer ou l'histologie du système nerveux permet de rattacher le cas à la D.H.L. Parfois même, comme dans le cas 4 de Barnes et Hurst, il n'y a pas de lésion histologique : la composante splanchnique est complètement dissociée.

L'aminoacidurie.

Partant de cette notion moderne qu'une déficience en acides aminés soufrés (méthionine) peut amener chez l'animal d'expérience une cirrhose du foie, Uzman et Denny-Brown (429) eurent en 1948 l'idée de doser l'azote aminé du sang et des urines chez un sujet atteint de pseudosclérose. Leur malade, dont l'azote aminé sanguin était à peine augmenté, excrétait par contre 800 à 1.500 mgr. d'azote aminé urinaire par jour, tandis que l'excrétion urinaire normale est, pour ce même laps de temps et avec leur méthode de dosage de 100 à 200 mgr. seulement. Ils appliquèrent alors à l'urine de leur patient la technique de chromatographie sur papier décrite par Consden, Gordon et Martin (705 en 1944 et appliquée aux liquides biologiques par Dent (1946) (707).

Cette méthode permet facilement un inventaire qualitatif des acides aminés contenus dans une urine. Les chromatogrammes d'urine normale ne montrent que 4 ou 5 taches très pâles : glycocolle, alanine, glutamine, taurine et méthionine-sulfoxyde pour Boulanger et coll. (700), taurine glycine, histidine, glycocolle, pour Stein (720), alanine, cystine, gluta-

mine, glycine, histidine, sérine pour Davis, Mider et Morton (706).

Uzman et Denny-Brown purent mettre ainsi en évidence 10 à 12 acides aminés différents, sans trouver d'excrétion prépondérante pour aucun d'entre eux. Reprenant alors un cas de D.H.L. déjà étudié par Homburger et Kozol (187), et nettement aggravé depuis, ils retrouvèrent une aminoacidurie importante mais l'insuffisance hépatique grave de ce sujet leur fit faire des restrictions sur sa valeur.

En 1922, Iwens (cité par [6]), Siemerling et Oloff (535) avaient déjà constaté l'augmentation de l'azote aminé urinaire chez les wilsoniens, sans y attacher d'importance, semble-t-il. Mais depuis sa mise en évidence par Uzman et Denny-Brown (429), l'hyperaminoacidurie de la D.H.L. est devenue un des caractères fondamentaux de l'affection (cf. tableau).

Cette hyperaminoacidurie, confirmée de façon répétée, présente certains caractères particuliers :

— Elle ne s'accompagne pas d'une augmentation notable de l'azote alpha-aminé du sang, et, en tout cas, est parfaitement dissociée des faibles variations parfois observées. Uzman et Denny-Brown (429) avaient signalé les premiers une très légère augmentation de l'aminoacidémie. Cooper et coll. trouvent chez leurs malades les chiffres de 3,3 à 5,7 mgr. % avec une moyenne de 4,3 mgr., contre 3,1 à 4,7 mgr., avec une moyenne de 3,9 mgr. chez les sujets témoins. Et ces auteurs ont prouvé l'indépendance des taux sérique et urinaire de l'azote aminé : l'aminoacidurie n'est pas maxima lorsque les chiffres les plus forts sont trouvés dans le sang.

— Elle est, pour tous les auteurs, sauf Stein et coll. (394), indépendante de l'apport protidique alimentaire, qui fait considérablement varier l'azote urinaire total sans modifier l'azote aminé dans les mêmes proportions.

— Elle ne dépend pas de la sévérité de l'atteinte hépatique. En effet, elle existe même dans les cas, nombreux, où aucune insuffisance hépatique n'a pu être décelée. D'autre

part, si l'on connaît bien l'hyperaminoacidurie des insuffisances hépatiques graves — cirrhoses, atrophie jaune aiguë du foie... — on sait qu'elle est d'un type tout différent : conséquence d'une élévation considérable de l'aminoacidémie, elle lui est proportionnelle, traduisant simplement cet excès sanguin.

— Le tableau des acides aminés excrétés n'est pas spécifique. Tous les acides normalement présents dans l'urine sont retrouvés, avec d'autres n'y passant normalement pas, ou y passant à des taux trop faibles pour être décelés : lysine, arginine, cystine, citrulline, ornithine. En somme, tous les acides aminés normalement présents dans le plasma sont excrétés à des taux supérieurs.

— L'excrétion des aminoacides varie beaucoup selon les jours, spontanément. Ceci explique peut-être, à notre avis, l'absence d'aminoacidurie constatée par certains auteurs. Il semble en effet, que l'aminoacidurie soit très constante dans la D.H.L. Cependant, elle ne fut pas trouvée dans un cas de Cumings (89) et Dent et Harris (710), ainsi que Bickel (cité par Hornbostel [195]) écrivent qu'elle peut manquer.

— L'aminoacidurie semble sans rapport avec la durée ou la gravité de la maladie, tant que l'insuffisance hépatique ne surimpose pas une aminoacidurie secondaire, due à l'échec de désamination des protides par le foie.

Il a été de plus décrit une excrétion urinaire anormale de peptides, de Rf de 0,24 à 0,48 (phénol). Ces peptides sont composés pour 80 ou 90 % d'acides glutamique et aspartique, les 6 ou 8 autres acides aminés les constituant étant en proportion beaucoup plus faibles. Ces peptides ont été retrouvés par Uzman et Hood (430) chez tous les membres examinés d'une fratrie atteinte par la D.H.L. dont les membres sains présentaient aussi une excrétion anormale d'acides aminés libres. Nous avons déjà vu les problèmes que pose la constatation de cette anomalie biochimique chez les ascendants et les collatéraux des wilsoniens.

AMINOACIDURIE DANS LA D.H.L.

Auteurs	Nombre de cas	Atteinte hépatique	Aminoacidurie trouvée (mgr.)	Chromatographie
UZMAN et DENNY-BROWN, 1948 (429)	2	1	800-1.500 (N : 100-200)	10 à 12 a. a.
PORTER, 1949 (316)	3		3 fois	
COOPER et coll., 1950 (85)	6	1	204 à 640 (My : 390) (N : 118 à 204)	
DENT, 1951 (709)	3		légère dans 1 cas massive 2 fois	Tyrosine, phénylalanine, leucine, valine, histidine, proline, lysine, citrulline, alanine, taurine, serine, glycine, cystine, ac. glutamique, ac. aspartique.
CUMINGS, 1951 (89)	4	2	3 fois 400 à 1.400	
NAYRAC et coll., 1951 (282)	2	1	très forte	Caractère assez localisé : diaminés, ac. glutamique, serine, thréonine très, glycocolle moyennement, valine, leucine et spot T normaux.
HEUYER et coll., 1952 (182)	1		très forte	Prédominance lysine et arginine.
UZMAN et HOOD, 1952 (430)	2 3 fois	0	forte dans les 7 cas	Ac. aminés libres, peptides composés surtout d'ac. glutamique et aspartique.
MATTEWS, MILNE et BELL, 1952 (262)	2	1	350-900 450-673	Glycine, ac. glutamique, alanine et serine, méthionine, tyrosine et thréorine, traces de tryptophane, leucine et valine dans 1 cas, histidine, sérine et tyrosine, glycine, alanine et thréonine, présence cystine, lysine et thréonine dans l'autre.

Auteurs	Nombre de cas	Atteinte hépatique	Aminoacidurie trouvée (mgr.)	Chromatographie
BOUDIN et coll., 1952 (52)	3	1	hyperaminoacidurie massive 3 fois	Prédominance ac. aspartique et glutamique, cystine, lysine et arginine.
SCHECHTER et JONES, 1953 (350)	1	0	forte	
STREIFLER et FELDMAN, 1953 (403)	1	0	forte	
BEARN et KUNKEL, 1953 (27). 1954 (29)	16	2	forte 15 fois	13 a. a. avec en particulier ornithine et citrulline.
SULLIVAN et coll., 1953 (409)..	2	0	845-952 (N : 160-200)	
HORNBOSTEL, 1954 (195)	2	2		Surtout histidine, glycocolle et ac. glutamique, puis cystine glutamine, alanine, sérine, ac. alpha-amino-butyrique, enfin thréonine, lysine, leucine, tyrosine et phénylalanine.
ZIMDAHL, HYMAN et STAFFORD, 1954 (480)	3		très forte	Prédominance sérine, cystine, thréonine et tyrosine.
CUMINGS, 1954 (90)	3		500-1.070	
COHEN, 1954 (83)	1		forte	
WARNOCK, 1952 (447, 448) .. .	2		forte	Phénylalanine, tyrosine, leucine, valine, ac. bêta et alpha aminobutyrique, glycocolle, sérine, acides glutamique et aspartique, acide cystéique, glutamine, taurine.

Le trouble du métabolisme du cuivre.

Trois ordres de recherches, faites par les pathologistes, les cliniciens et les ophtalmologistes ont établi la notion d'un trouble important du métabolisme cuprique chez les wilsoniens.

1. — SURCHARGE TISSULAIRE EN CUIVRE AU COURS DE LA D.H.L.

Le cuivre et le fer ont été souvent dosés dans le foie et dans le cerveau de sujets sains. Nous avons, en dehors de la D.H.L. relevé les résultats suivants pour le cuivre :

Auteurs	Cerveau (mgr. %)		Foie (mgr. %)	
	frais	sec	frais	sec
BODANSKY, 1921 (724)	0,36-0,60			
FLINN et INOUYE, 1929 (748)				2,4 à 15
TOMPSETT, 1935 (821)	0,216-0,484		0,296-0,909	
HERKEL, 1930 (761)			0,28-1,29	
EGGLETON, 1940 (740)		1,81		1,53-9,99
BUCKWALD et HUDSON, 1944 (729)				0,75 à 8,15
CUNNINGHAM, 1931 (736)				2,49
GROSS et coll., 1942 (751)				1,4 à 4,5
GILMAN et coll., 1945 (748)				2 à 17
MANDELBROTE et coll., 1947 (790)			0,6 à 2	
CUMINGS, 1948 (88)				3,17 à 17,2
PEDRERO et KOZELKA, 1951 (752, 802)				10,88 à 28,8
OKINAKA et coll., 1953 (799)				3,45
GILMAN et coll. (749)				
(Cirrhose pigmentaire)				42
(Cirrhose banale)				6

On constate une certaine discordance entre les résultats publiés. Ceci est vraisemblablement dû aux techniques employées, leur précision et leur sensibilité aboutissant à ces

chiffres différents. Cependant, ces chiffres, pour si différents qu'ils soient prennent une allure homogène lorsqu'on les compare à ceux obtenus dans la D.H.L. (cf. p. 56).

Rumpel (339) avait été en 1913 le premier à noter un taux de cuivre élevé dans le foie et le rein d'un sujet atteint de pseudosclérose. Mais ce sont surtout les travaux d'Haurowitz (177), de Glazebrook (157) et de Cumings (88), confirmés récemment par Jakab et Panckzel (204) qui ont démontré de façon irréfutable la surcharge hépato-cérébrale en cuivre au cours de la D.H.L.

De plus pour 100 gr. de foie, Haurowitz trouve 4,8 et 5,9 mgr., Glazebrook 4,6 mgr. de cuivre (organe frais), Cumings 39,4 à 156,4 mgr., Jakab et Panczel 30,8 mgr. (organe sec).

Ainsi se trouve démontrée une surcharge tissulaire en cuivre chez les wilsoniens, touchant presque électivement le foie (contenant 4 à 15 fois plus de cuivre que normalement) et le cerveau, prédominant sur le putamen et le globus pallidus (taux 6 à 7 fois supérieurs à la normale).

Un troisième organe est le siège d'un dépôt cuprique particulier : l'œil.

2. — SURCHARGE EN CUIVRE DE LA CORNÉE ET DU CRISTALLIN

Avant que la surcharge en cuivre de la cornée et du cristallin ne soit définitivement admise, l'origine de l'anneau de Kayser-Fleischer a donné lieu à de nombreuses discussions. Certains auteurs pensaient à un dépôt argyrique, reflet au niveau de l'œil d'un trouble métabolique d'origine hépatique. D'autres, par contre en faisaient un pigment endogène d'origine catabolique, dérivé de l'hémoglobine ou de la bile.

Voici la **teneur en cuivre (mgr. pour 100 gr. d'organe sec)** des **différentes parties de l'encéphale :**

	CUMINGS (88)		JAKAB et PANCZEL (204)
	Sujet normal	**D.H.L.**	**D.H.L.**
Cortex	2,4 à 9,9 (6,2)	4,6 à 46,5	31,4
Substance blanche	1,1 à 8,2 (3,3)	10,9 à 12,9	10,3
Noyau caudé	3,4 à 9,4 (7,06)	10,1 à 31,8	29,8
Putamen	6,1 à 12 (9,3)	60,5 à 69,3	28,2
Globus pallidus	10,5 à 18,8 (14,9)	8,4 à 39,9	18,5
Thalamus	3,1 à 12,4 (5,9)	20,7 à 31,9	
Substance grise cervelet			29,1
Substance blanche cervelet			9,9
Noyau dentelé			25,9

Cependant, Siemerling et Oloff (535) dès 1922, avaient fait le rapprochement entre une opacité particulière de la cornée observée dans un cas de D.H.L. et la pseudocataracte de Purtscher que cet auteur décrivait comme pathognomonique de la pr' ence dans l'œil d'un corps étranger contenant du cuivre.

Puis Gerlach et Rohrschneider (501), Policard, Bonnet et Bonnamour (527) démontrèrent par spectrographie que l'anneau cornéen de Kayser-Fleischer était à base de cuivre, et ne contenait pas d'argent, contrairement à une opinion alors soutenue.

On sait qu'un dépôt métallique d'origine variable, peut donner un anneau vert péricornéen, formé par la juxtaposition d'innombrables petites particules métalliques entre l'endothelium et la membrane de Descemet.

Il peut s'agir d'argent : c'est l'argyrose de la cornée, relativement rare, mais au sujet de laquelle, a paru en 1942, une revue générale de V. Bischler (483). L'argyrose peut être médicamenteuse, le métal ayant une origine exogène (sujets subissant pendant longtemps des attouchements au nitrate d'argent, ou utilisant des collyres à base d'argent) ou endogène, beaucoup plus rarement, après injections de sels d'argent. L'argyrose peut être professionnelle, et un anneau péricornéen a été observé chez des ouvriers manipulant le nitrate d'argent, chez des argenteurs...

La chryséose médicamenteuse de la cornée existe aussi. Elle a été découverte par Bonnet et Bonnamour chez un tuberculeux traité par les sels d'or, et a été retrouvée plusieurs fois par la suite.

Enfin, dans l'état appelé chalcose, l'anneau coloré est constitué de cuivre, d'origine parfois médicamenteuse après injections répétées de sels de cuivre ou applications de pommades cupriques (Maschler, Sallman), plus souvent accidentelle. Jess (509) en 1922 a montré chez 4 malades ayant des

corps étrangers à base de cuivre, intraoculaires, l'existence d'un anneau vert tout à fait comparable à celui de la pseudo-sclérose. Knusel (516), Scheuch (523), Ascher (482), Lodato (521), publièrent des observations comparables. Et en 1949, Newell, Cooper et Farmer (796) ont pu reproduire chez le rat, l'anneau de Kayser-Fleischer, en introduisant du cuivre dans l'œil.

Ainsi, plusieurs métaux peuvent donner des dépôts cornéens réalisant un anneau de Kayser-Fleischer typique. Les analyses spectrographiques ont prouvé que dans la D.H.L., il était formé de cristaux de sels de cuivre, peut-être lié aux protéines (Brand et Takats [488]). Son association à un syndrome neuro-hépatique n'a jamais été signalée en dehors de la D.H.L. Il garde donc toute sa valeur diagnostique.

3. — MODIFICATIONS DE LA CUPREMIE ET DE LA CUPRURIE

L'accumulation de cuivre dans les organes trouve son reflet au niveau des humeurs.

En 1945, Glazebrook et coll. (148) signalent une hyperprémie au cours de la D.H.L., tandis qu'en 1948, Mandelbrote et coll. (790) observent fortuitement une cuprurie élevée dans la même affection. Porter, en 1949, (318) fait les mêmes constatations dans deux cas de la maladie. De nombreux auteurs ont depuis lors apporté leur contribution à ce chapitre :

Auteurs	Cuprémie totale	Cuivre globulinique	Augmentation de la cuprurie	
			%	24 h.
CUMINGS, 1951 (89), 4 cas	2 fois 2 fois N		3 fois	
DENNY-BROWN et PORTER, 1951 (103), 5 cas			5 fois	toujours
MATTEWS, MILNE et BELL, 1932 (262), 2 cas	2 fois N			toujours
BOUDIN et coll., 1953 (52), 3 cas	3 fois		3 fois	toujours
SCHECHTER et JONES, 1953 (350), 1 cas				toujours
LAHEY et coll., 1953 (749), 3 cas	3 fois			
SCHEINBERG et GITLIN, (351), 2 cas		**2 fois**		
BEARN et KUNKEL, 1952 et 1953 (27), 17 cas	15 fois		toujours	toujours
BRINTON (60), 1 cas	N			
SULLIVAN et coll., 1953 (469), 2 cas	2 fois	**2 fois** 4 et 7 % au lieu de 30		toujours
HEUYER et coll., 1953 (183), 1 cas	N			
HORNBOSTEL, 1954 (199)	2 fois			toujours
ZINDAHL et coll. (479), 3 cas	2 fois 1 fois			
CUMINGS, 1954 (90), 3 cas				260 à 690 gammas

Ainsi l'anomalie la plus constante est l'hypercuprurie, retrouvée toutes les fois où elle fut cherchée, sauf dans un cas de Cumings. Elle est le plus souvent très marquée, bien au-delà des chiffres normaux et des erreurs expérimentales (nous verrons en effet que le taux normal de cuprurie est assez variable selon les auteurs et les techniques). Les sujets atteints de D.H.L. ont une excrétion quotidienne de 256 à 3.880 gammas, alors que les sujets normaux, d'après les estimations actuelles, n'excrètent que de 0 à 60 gammas par jour. Et cette élimination spontanée augmente de façon très considérable après injection de B.A.L., nous y reviendrons. La cuprurie des wilsoniens serait indépendante de la teneur en cuivre de l'alimentation (elle n'est pas modifiée si la ration cuprique passe de 0,5 à 12 mgr. par jour), mais augmenterait lorsque la teneur en protides des aliments augmente (29).

L'hypercuprémie trouvée par les premiers auteurs ne semble pas être constante. Dans la littérature que nous avons pu consulter, on ne la retrouve que 7 fois seulement, de façon nette il est vrai (entre 170 et 280 gammas, alors que la cuprémie oscille entre 80 et 120 gammas %); 6 fois la cuprémie a été trouvée normale et 24 fois une hypocuprémie notable (de 39 à 79 gammas %) est signalée.

Les variations de la cuprémie totale dans le sens d'une hypercuprémie comme d'une hypocuprémie, ne sont ni caractéristiques ni spécifiques de la D.H.L. On observe une hypercuprémie dans un grand nombre d'états physiologiques (grossesse) ou pathologiques (maladies infectieuses, cancers, affections hépatiques). L'hypocuprémie est plus rarement rencontrée. Elle existe pourtant, selon Turpin et coll. (823), en dehors de la D.H.L., dans la maladie de Gaucher, par exemple. Ainsi, la mesure de la cuprémie totale ne peut guère servir à établir le diagnostic de maladie de Wilson : selon les cas, les chiffres sont tantôt élevés, tantôt bas, tantôt même normaux.

Mais, dans toutes les affections s'accompagnant d'hyper-

cuprémie, l'augmentation du métal vient d'un accroissement de la céruloplasmine, c'est-à-dire de l'alpha-globuline cuprique isolée par Holmberg et Laurell (764 à 769). Lorsque la cuprémie est normale, plus de 80 % du cuivre font partie de la céruloplasmine, et par conséquent presque tout le cuivre sérique est lié aux globulines.

Par contre, dans la D.H.L. et, jusqu'à preuve du contraire, uniquement dans cette maladie, il y a un abaissement de la céruloplasmine, donc du pourcentage du cuivre globulinique par rapport à la cuprémie totale, ou du « cuivre enzymatique » de Bearn et Kunkel (27). Scheinberg et Gitlin (351) ont trouvé par dosage immunochimique de la céruloplasmine un taux moyen de 9,4 mgr. % — au lieu de 30 — avec des variations de 4 à 18 mgr., un taux inférieur à 2 mgr. par dosage spectrophotométrique. Bearn et Kunkel (29) dosant l'activité oxydasique du serum, trouvent normalement, par ml. de sérum et par heure, une consommation de 3,60 μ MO_2, et dans la D.H.L. une consommation allant de 0,225 à 1,690, avec une moyenne de 0,90 μ MO_2. Notons que dans les cirrhoses avec hypercuprémie, ces auteurs trouvent une consommation de 6,68 μ MO_2. Jérome et M^{me} Schmitt-Jubeau (823) retrouvent cette diminution du cuivre globulinique, par précipitation saline.

Earl et ses collaborateurs (117 bis) ont montré que, lorsqu'on leur administrait, per os ou par voie veineuse, du cuivre radioactif, les wilsoniens ne se comportaient pas comme les sujets normaux. Chez les sujets sains en effet, le cuivre, primitivement lié aux albumines, est au bout de 24 heures presque complètement passé sur les globulines. Dans la D.H.L., au contraire, le cuivre radioactif reste fixé sur les albumines.

Boudin et Pépin (51) signalent enfin une hypercuprorachie importante dans les deux cas où ils l'ont recherchée, de même que Hornsbostel (195) : 35 gammas %, au lieu de 15.

Ce dernier auteur a aussi dosé le cuivre salivaire (28 et

28,8 gammas) et le cuivre du suc duodénal (137 gammas dans le premier échantillon, 276 dans le deuxième, chez son premier malade).

Zimdahl et coll. (480) ont réalisé des bilans très précis chez 3 wilsoniens et 2 témoins soumis à un régime dont la teneur en cuivre était fixe. Ils ont mis en évidence une diminution de l'excrétion fécale du cuivre dans la D.H.L., donc un bilan cuprique positif, par absorption intestinale supérieure à la normale.

Le cuivre est le seul métal excrété en excès par les wilsoniens. Il a été vérifié par spectrographie (29) qu'il n'existait dans les urines ni fer, ni cobalt, ni nickel, ni zinc.

Atteinte des autres appareils.

Si la D.H.L. est avant tout caractérisée par des désordres hépato-cérébraux, il s'en faut que l'atteinte de ces organes soit exclusive.

Le pancréas participe au processus sous forme de troubles de la glycorégulation. Des hyperglycémies (232, 351, 442, 535, 23, 6) plus rarement un diabète vrai, exceptionnellement des cas d'hypoglycémie, ont été signalés. Les épreuves d'hyperglycémie donnent très souvent des résultats anormaux (109, 173, 232, 368, 396, 442).

Par contre, la tolérance au glucose est accrue chez le malade de Sloane (376) et Boudin (51) signale une hyposensibilité à l'insuline.

Le rein est le siège d'altérations fonctionnelles indiscutables dans certains cas. On a souvent signalé l'existence de glycosurie avec glycémie normale (15, 29, 173, 174, 184, 229).

Une albuminurie de même, a été très souvent notée (6, 91, 109, 110, 173, 185, 232, 250, 449, 450, 570...).

Une véritable néphrite avec albuminurie et cylindurie a été signalée (437, 478).

Cooper et coll. (85), Warnock (447), Boudin et Pépin (52)

insistent sur l'existence d'une hyperphosphaturie, sans variation de la phosphatasémie ni de la calcémie. Comme la glycosurie, et pour certains l'aminoacidurie, elle traduirait un trouble de la réabsorption tubulaire, de pathogénie mystérieuse. Il semble d'ailleurs exister un certain rapport entre l'aminoacidurie, et la glycosurie (29).

Le squelette. — L'hyperphosphaturie serait responsable de l'ostéoporose et des fractures spontanées parfois notées (62, 117, 217, 256, 447).

Le sang. — Souvent normal, présente parfois des troubles que l'on peut rapporter à l'insuffisance hépatique : hypofibrinémie, hypoprothrombinémie.

Une anémie est notée dans certaines observations. Le plus souvent, elle est hypochrome, et peut-être en rapport avec l'hyposidérémie fréquemment notée ces dernières années.

Une hypoplaquettose, rapportée à plusieurs reprises, serait assez constante (Boudin [51]).

La formule blanche est habituellement normale. Leucopénie, hyperleucocytose, lymphocytose, ont été signalées, sans qu'on y attache un intérêt particulier.

Les séquelles neurologiques de la maladie hémolytique de nouveau-né due à une iso-immunisation, ont été à l'origine d'un essai de rapprochement entre cet ictère nucléaire et la D.H.L. Aussi a-t-on essayé de mettre en évidence des iso-anticorps dans le sang des wilsoniens. Les recherches immunochimiques entreprises (Denny-Brown [103], Nayrac [285], Davini [100]) sont restées parfaitement négatives.

Les glandes endocrines. Que le dysfonctionnement porte sur l'hypophyse ou les effecteurs, des troubles dans la sphère génitale ont été plusieurs fois remarqués dans la D.H.L. Il s'agit de troubles des règles (aménorrhée, dysménorrhée), de retards de puberté, d'infantilisme génital avec insuffisance du système pileux [Barkman (18), Soderberg (380), Thomala (418) Papadato (301)] : Sickl et Pelnar (370), Bergouzi et Rossini (35) ont chacun publié une observation de gigantisme

associé à une gynécomastie chez de jeunes garçons, le second présentant de plus un diabète insipide. Ces constatations plaident en faveur d'une origine centrale des troubles endocriniens constatés. Cependant, la thyroïde et la surrénale ont toujours paru normales à l'exception de deux cas d'hypothyroïdie (65, 447), et, à notre connaissance, l'association de la tétanie avec atrophie des parathyroïdes et de la D.H.L. n'a été signalée qu'une fois (Alschul et Brown [3]).

Les troubles endocriniens constatés sont peut-être pour une part la conséquence de l'atteinte hépatique, comparables à ceux que l'on observe dans la cirrhose de Laennec.

L'anoxie tissulaire a particulièrement frappé Zelman et Gilbert (478). Elle a même été le point de départ d'un essai thérapeutique.

Ces auteurs rapportent l'observation d'un homme de 30 ans, présentant une pseudosclérose typique, et chez lequel des troubles considérables des processus de respiration tissulaire se traduisaient à première vue, par un hippocratisme digital et une couleur particulièrement claire du sang veineux. Le sang artériel ne contenait pas de forme anormale d'hémoglobine, sa saturation en oxygène était normale. Le sang veineux était plus oxygéné que normalement. Ils concluent à une incapacité des tissus à fixer l'oxygène, et à l'autopsie de leur malade, trouveront une moelle osseuse hyperplasique et dans le foie et le cœur, des lésions comparables à celles observées dans d'autres types d'anoxie.

Leurs constatations nous semblent particulièrement intéressantes. La cyanose, le refroidissement des extrémités, ont été plusieurs fois signalés (Westphal, Ciarla, Higier, Hornbostel) et ne doivent pas être exceptionnels.

Le problème pathogénique de la D.H.L., affection métabolique générale, en rapport vraisemblablement avec un ou plusieurs déficits enzymatiques, ne pourrait-il pas être éclairé par l'étude des métabolismes locaux ?

Evolution.

La marche de l'affection est éminemment variable. Dans quelques cas isolés, la mort est survenue après un mois d'évolution seulement (192) ou quelques mois (116, 220, 252). Dans d'autres cas, à peine moins exceptionnels, la maladie a évolué pendant plus de 40 ans (256). Sur les 68 cas étudiés par Hall (173), 22 seulement étaient morts de leur affection, et non de cause intercurrente, lorsqu'il écrivit sa monographie. La majorité étaient morts après 2 à 7 ans de maladie, 11 étaient en vie de 14 à 30 ans après l'apparition des premiers symptômes.

Ces chiffres traduisent l'opinion généralement admise : évolution relativement rapide dans les formes wilsoniennes qui survivent rarement plus de 3 ans, évolution beaucoup plus longue dans la pseudosclérose où des survies de 15 à 20 ans ne sont pas exceptionnelles, les lésions semblent à un moment donné « fixées » ou presque.

Dans les formes habituelles, la symptomatologie se modifie progressivement au cours de l'évolution. Les mouvements anormaux, à une phase assez avancée de la maladie, tendent à diminuer, l'hypertonie à croître. La rigidité, primitivement plastique, se fixe secondairement et depuis Wilson, on connaît des contractures réelles, qui rendent impossible toute tentative de rectification, active ou passive, des attitudes vicieuses.

L'évolution se fait en général par poussées, correspondant ou non à des épisodes infectieux intercurrents. Il faut d'ailleurs noter que, tant qu'ils durent, les épisodes fébriles entraînent une amélioration apparente : les mouvements anormaux diminuent momentanément (Westphal, Froment, Bonnet et Masson [144], Boudin, Pépin et Calatchi [51]).

La sensibilité de ces malades aux actes chirurgicaux est extrême. On a vu une maladie de Wilson débuter après une résection sous-muqueuse pour sinusite chronique (Babcok et Brosin [15]). Les interventions sur l'abdomen, si elles sont parfois bien tolérées (Rystedt [341], Bruckner [62,] Dupérié

et coll. [114]), sont en général très mal supportées. Le malade de Pollock (316), après deux ans d'évolution, présente des douleurs de l'hypocondre droit. Une laparotomie entraîne très rapidement la mort. Deux enfants de la fratrie de Barnes et Hurst (21) meurent après une simple ponction d'ascite. L'observation 3 de Lhermitte et Muncie (249, 250) concerne une forme portale : mort après laparotomie. Le malade de Van Bogaert et Willock (42) est opéré pour péritonite tuberculeuse : cinq jours après la laparotomie, il tombe dans le coma et meurt au cours de crises tétaniformes. Un malade de Verger, Bergouignan, Bentejeat, Léger (436, 438) meurt après une simple biopsie hépatique, celui de Homburger et Kozol (187) aussi. Dans un cas de Herz et Drew (181), la mort survient six jours après une anastomose splénorénale pour hypertension portale. Un enfant atteint de forme portale meurt après ablation des amygdales (447).

Le rôle du foie dans l'évolution peut être ainsi schématisé : dans les formes chroniques, prolongées, le foie n'a presque aucun rôle; dans les formes à évolution rapide, durant un ou deux ans, l'insuffisance hépatique est souvent très importante, et la progression de la maladie parallèle à l'atteinte hépatique. Van Bogaert (8) attache une grande importance à cette atteinte du foie, du point de vue évolutif. Il a noté, après Barnes et Hurst (22), de grandes crises paroxystiques de contractures tétaniformes survenant à une phase tout à fait terminale de l'affection. Ces crises tétaniformes traduiraient une désintégration rapide de zones sous-corticales simplement fragilisées jusque là, sous l'influence d'une poussée toxémique massive, dépendant de lésions dégénératrices soudaines et étendues du parenchyme hépatique.

Cependant, le mécanisme de la mort des wilsoniens n'est pas univoque. La cachexie et les infections intercurrentes peuvent, tout comme l'insuffisance hépatique, terminer l'évolution.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le système nerveux.

Jusqu'en 1911, aucune base anatomique ne venait étayer le concept de la pseudosclérose. Alzheimer fut le premier à démontrer l'existence d'altérations particulières du système nerveux central. Macroscopiquement, pas plus que les auteurs précédents, il ne trouve de lésion. Mais l'histologie fait apparaître une atteinte névroglique disséminée dans une grande partie de l'encéphale, avec cependant une atteinte maxima des noyaux gris, sans tendance à la destruction ou à la cavitation.

Cette description semble très différente de celle qui accompagne en 1912 le travail princeps de Wilson (463). Dans les trois cas qu'il a examinés, l'auteur anglais trouve des lésions très localisées, bien visibles macroscopiquement, ramollissements bilatéraux, symétriques, des noyaux lenticulaires; dans deux cas donnant au putamen un aspect vermoulu, tandis que dans l'autre, où les lésions étaient moindres, le noyau lenticulaire paraissait ratatiné.

Il y avait cependant des points communs aux deux descriptions : prédominance aux noyaux de la base, dégénérescence du tissu nerveux avec prolifération névroglique, absence complète de signe inflammatoire.

Et dès 1921, après les travaux de Stocker (400), Spielmeyer (383, 384) et Hall (173), l'unicité histopathologique de la D.H.L. est établie.

Les études modernes de Van Bogaert (8) ont pleinement confirmé ces vues.

Macroscopiquement :

Les méninges sont normales ainsi en général que l'aspect extérieur du cerveau. Jakab et Panczel (204), Kornyey (226) ont cependant trouvé des anomalies de gyrification, chacun dans un cas, et des destructions franches, très visibles, des circonvolutions cérébrales, ont pu être notées.

A la coupe, les noyaux gris paraissent normaux dans les formes pseudoscléreuses, tandis que les lésions sautent aux yeux dans la plupart des formes wilsoniennes. Ce sont des lésions bilatérales et symétriques des noyaux lenticulaires prédominant sur le putamen, n'épargnant pas le globus pallidus, débordant parfois dans la substance blanche vers l'avant-mur. Leur degré est variable, tantôt simple diminution de volume avec coloration plus foncée, tantôt aspect spongieux et même vermoulu, parfois enfin désintégration totale, avec des cavités ou des kystes, dus à la confluence de petits foyers de nécrose.

A côté de ces lésions typiques, d'autres peuvent s'observer.

Guillain et coll. (658) ont ainsi retrouvé dans la littérature une vingtaine de cas de syndromes hépato-lenticulaires caractérisés anatomiquement par des lésions dégénératives cortico-sous-corticales, tantôt ramollissements massifs souvent cavitaires, tantôt spongiose microscopique. Pour ces auteurs, dans un cas de D.H.L. sur 10, existeraient de telles lésions cortico-sous-corticales, tandis que, infiniment plus souvent, seules des cellules d'Alzheimer traduiraient la participation du cortex. Dans certains cas, les noyaux gris paraissent même intacts.

Histologiquement :

Les lésions sont toujours plus étendues que macroscopiquement et, en fait, la limitation stricte au noyau lenticulaire est presque l'exception. Les altérations y prédominent toujours, mais atteignent aussi la capsule interne, le locus niger,

le noyau rouge, les systèmes reliant le noyau lenticulaire aux formations cérébrales sous-jacentes : anse lenticulaire, faisceau lenticulaire de Forel, fibres strio-thalamiques et strio-luysiennes. Le cervelet n'est pas respecté (42, 181, 239, 337, 384), non plus que le thalamus (Van Bogaert). L'atteinte hémisphérique, corticale et sous-corticale a été signalée, nous venons de le voir.

Le type de ces lésions est très spécial.

Il y a d'abord une dégénérescence et une destruction des cellules et des fibres nerveuses avec production de nombreux corps granuleux et organisation gliofibrillaire, commençant autour des vaisseaux. Il en résulte dans les formes wilsoniennes de petites raréfactions confluant peu à peu, car la glie n'arrive pas à les combler, d'où des zones d'état spongieux, qui, en se réunissant, réalisent des cavités traversées par une trame de vaisseaux ayant survécu. A cause de l'aspect de ces cavités et de leur localisation au territoire de l'artère lenticulo-striée (Creutzfeld), on a invoqué une origine malacique. Mais comme toute lésion pariétale oblitérante ou inflammatoire fait défaut, et que les territoires nécrosés sont trop étendus pour qu'on puisse les attribuer à des troubles vasculaires seulement fonctionnels, Van Bogaert n'admet pas cette explication.

La deuxième altération caractéristique est la prolifération gliale, qui est la lésion essentielle de la pseudosclérose et dont l'importance empêche la formation de cavités, remplacées par un feutrage névroglique épais. Cette prolifération gliale n'est pas secondaire aux nécrobioses. Elle paraît primaire, « réponse à une irritation toxique inconnue » (Van Bogaert) (8). Elle aboutit à la formation de cellules gliales géantes très spéciales, décrites par Alzheimer, et qui portent son nom. La cellule d'Alzheimer type 1 est une énorme cellule au protoplasme abondant, difficile à distinguer des cellules ganglionnaires. La cellule d'Alzheimer type 2 a un protoplasma moins abondant et un gros noyau replié, parfois incisuré, clair, avec

un ou deux nucléoles. Opalski (291) a décrit plus tard une cellule gliale à protoplasma spongieux, effiloché, mat, et à gros noyau. Cette cellule d'Opalski semble bien n'être qu'une forme dégénérative spéciale des cellules d'Alzheimer (Van Bogaert). Pour Scharenberg, d'ailleurs, ce qui est caractéristique, c'est l'hypertrophie très particulière du noyau, et les cellules d'Alzheimer type 1 et 2, la cellule d'Opalski, ne sont que de simples variantes d'un même élément.

Si dans la plupart des cas, une des deux composantes histopathologiques tend à dominer — nécrobiose dans la maladie de Wilson, prolifération glialè dans la pseudosclérose — les deux éléments coexistent le plus souvent dans un même cerveau.

La troisième altération, vue d'abord par Pollock (316), puis Spielmeyer (384), très étudiée par Van Bogaert (8), est une prolifération vasculaire bien particulière, dans toute l'étendue des régions atteintes. Comme la prolifération névroglique, elle paraît une réponse primaire à l'irritation toxique inconnue (Spielmeyer) (384) et non une réparation. Ces capillaires et vaisseaux néo-formés, qui montrent le plus souvent une tendance à la dégénérescence fibro-hyaline, sont assez voisins de ceux que Konavalow (228) (1940) a observés dans l'intoxication chronique par l'alcool ou le plomb. Et Gruner (183) (1953) observe des aspects « voisins de celui de la maladie de Wernicke ».

Un pigment, appelé pigment de Spatz, infiltre les éléments dégénératifs.

Les autres constatations histologiques sont surtout négatives : le processus de destruction des éléments nobles (cellules ganglionnaires) est très au second plan, il n'y a pas d'infiltration perivasculaire, leucocytaire ou plasmocytaire. L'observation de Pages et Cazal (295) décrivant des nodules inflammatoires, est à notre connaissance isolée.

Le foie.

La cirrhose wilsonienne est très particulière : c'est une cirrhose atrophique à grosses nodosités, ces granulations allant de la taille d'un pois à celle d'une noisette. Dupérié (114) a pu comparer la glande à une « grappe de raisins rouges ».

A la coupe, ce foie clouté est morcelé par des bandes plus ou moins épaisses de sclérose en une série d'îlots parenchymateux.

Histologiquement, le tissu conjonctif qui réalise les anneaux de sclérose est jeune, évolutif, très riche en cellules rondes. Il est parcouru par de nombreux canalicules biliaires et de nombreux vaisseaux. Les premiers sont de type variable. Verger et Léger (437) ont décrit des tubes sinueux, pseudo-acini serrés les uns contre les autres, et des canalicules proliférants, à lumière étroite. Les capillaires, dilatés, peuvent donner un aspect angiomateux à certains espaces de Kiernan. Dans ces mêmes espaces, il n'est pas rare de rencontrer de petits îlots arrondis de cellules hépatiques hypertrophiées.

Dans les anneaux scléreux sont logés des îlots parenchymateux de dimensions très variables, en général sans envahissement conjonctif. Les cellules, toujours plus ou moins altérées, sont tassées les unes contre les autres, ayant perdu la disposition trabéculaire habituelle et réalisant une structure adénomateuse. Il y a des cellules normales, des plages de stéatose, et, à côté des cellules hypertrophiées, hyperplasiques. Guiraud et coll. (167) ont décrit une transformation kystique particulière de certaines cellules hépatiques.

Assez caractéristique est la néovascularisation de ces lobules. Kleiber (221) l'a particulièrement étudiée grâce à des coupes en série. Il a ainsi montré que les îlots parenchymateux étaient traversés en tous sens de petites veinules, les hépatocytes s'orientant plus ou moins autour d'elles, et que ces veinules venaient des vaisseaux du tissu conjonctif périlobulaire.

Les caractères fondamentaux de la cirrhose wilsonienne

sont donc d'une part l'importance des processus régénératifs (prolifération des canalicules biliaires, hyperplasie des nodules parenchymateux) d'autre part l'importance de la néovascularisation, tant au niveau des anneaux fibreux qu'à l'intérieur même du parenchyme. C'est elle qui pour Hall (173) explique l'absence habituelle d'hypertension portale.

La cirrhose est parfois moins typique : dans le cas de Guiraud (167), le foie, augmenté de volume, est simplement granité, sans les gros nodules classiques.

Les formes nerveuses pures.

Dans des cas, à vrai dire exceptionnels, le foie est normal, alors que les lésions du système nerveux sont caractéristiques. Ce sont les cas de :

— Wimmer (468) : chez un homme de 21 ans, évolue pendant dix-huit mois une affection ressemblant à la pseudosclérose, avec un certain degré d'hypertonie. A l'autopsie, lésions cérébrales typiques d'une pseudosclérose, foie normal.

— Spielmeyer (384), Stertz (398), Schmincke (358) : une fille de 6 ans présente des troubles de la marche et de la parole, puis meurt dans un tableau de rigidité extrapyramidale avec crises tétaniformes dont une entraîne la mort. Anatomiquement, rien au foie, lésions caractéristiques du noyau caudé, du putamen, du noyau lenticulaire.

— Thomas trouve un foie absolument normal chez trois enfants d'une même famille, présentant un syndrome wilsonien typique.

— Euzière, Pages, Vallefond et Longon (648) : un cas sans cirrhose « macroscopique ».

— Pines (309) foie « macroscopiquement » normal dans un tableau de D.H.L. certaine.

— Frohlich et Harbits (139) rapportent les observations de trois enfants morts très jeunes avec un tableau neurologique. Deux autopsies montrent des lésions cérébrales wilsoniennes et des foies normaux.

— Eicke (118) publie la deuxième souche de forme nerveuse pure. Un garçon présente des troubles extrapyramidaux, sa sœur est une épileptique arriérée. Leur autopsie montre un cerveau wilsonien et un foie pratiquement normal (lésions agoniques).

— A la limite se place l'observation de Nayrac (280) où le foie présente une congestion simple avec très faible réaction conjonctive.

Ces « formes nerveuses pures » ne sont d'ailleurs pas admises par tous les auteurs.

Autres organes.

La rate est toujours augmentée de volume. Elle présente habituellement une simple hyperplasie pulpaire avec discrets tubercules et parfois un début de sclérose.

Le pancréas avait des lésions graves dans le cas de Lehoczky (238).

Les glandes endocrines sont le plus souvent anatomiquement normales.

PATHOGENIE

La pathogénie de la D.H.L. ne semblait, jusqu'à ces dernières années, qu'un aspect particulier d'un problème très général. Cet immense problème est celui des interactions entre le foie et le système nerveux. La découverte de l'aminoacidurie et de la surcharge cuprique des wilsoniens a considérablement modifié ce point de vue. Cependant, avant d'envisager le rôle de ces troubles métaboliques et les hypothèses que leur existence suggère, nous esquisserons une étude rapide des rapports possibles entre les lésions hépatiques et nerveuses. Cette tentative, sur la modestie de laquelle nous tenons à insister, le sujet étant immense, se justifie par l'existence des syndromes hépato-cérébraux proches de la **D.H.L.**

I. — Rapports des lésions hépatiques et nerveuses.

Pour expliquer l'existence de lésions touchant simultanément le cerveau et le foie, trois théories sont évidemment possibles : les lésions nerveuses précèdent les lésions hépatiques et les déterminent; l'atteinte hépatique est primitive, et tient sous sa dépendance les altérations cérébrales; les deux localisations sont dues à un facteur commun.

PRECESSION DES LESIONS NERVEUSES

Divers arguments ont été fournis en faveur de cette théorie.

Une première preuve est l'existence des formes nerveuses pures, cliniquement et anatomiquement, de la D.H.L.

D'autres arguments sont d'ordre physiologique et expérimental. Le système nerveux exerce un rôle trophique indiscu-

table sur le foie (Thèse Brocard [636]), en particulier par les centres neurovégétatifs de l'infundibulo-tuber, régulateurs de la trophicité viscérale (Roussy et Mossinger). Reilly et Brocard ont montré que des substances toxiques (phosphore, alcool, tétrachlorure de carbone, arsenic, plomb), mises au contact du splanchnique, créent des lésions hépatiques, pour une dose de toxique cinquante fois inférieure à celle que l'on devrait employer pour créer une hépatite par voie générale. Les lésions sont de degré variable, mais les troubles vasculaires et mésenchymateux (système reticulo-endothélial) sont toujours au premier plan. Dans certains cas à évolution lente, peut apparaître une réaction conjonctive, et une véritable sclérose à point de départ périportal. Entre les mains de de Graef et coll. (655), l'hypophysectomie, à cause du retentissement opératoire sur l'hypothalamus, a entraîné des lésions hépatiques. Enfin, par cautérisation des noyaux gris centraux, Oberling et Kallo (676) ont pu amener la mort de leurs animaux, au milieu de troubles angio-neurotiques des poumons, de l'estomac, mais aussi du foie, qui présentait une congestion intense, et des lésions parenchymateuses (infiltration graisseuse et atrophie des cellules centro-lobulaires).

Cliniquement, on sait que des syndromes striés autres que la D.H.L. peuvent s'accompagner ou se compliquer de lésions hépatiques. Helbrun, Felsenfeld et Szanto (661) trouvent dans 4 syndromes parkinsoniens (3 postencéphalitiques, 1 sénile) et 1 cas de chorée de Huntington, des lésions hépatiques modérées et peu spécifiques; les tests fonctionnels qu'ils ont pratiqués dans 15 cas de chorée de Huntington et 33 syndromes parkinsoniens, sont assez fréquemment positifs. Ces auteurs et André (6), l'année suivante, font une revue de la littérature parue sur ce sujet. Ils aboutissent aux mêmes conclusions : l'atteinte hépatique est assez fréquente au cours de divers syndromes extrapyramidaux autres que la D.H.L. mais les troubles sont en général modérés, et les cirrhoses véritables sont exceptionnelles.

Cette théorie se heurte à de nombreuses objections : les arguments cliniques ne sont pas convaincants (les formes portales de la D.H.L. ne peuvent être secondaires à l'atteinte nerveuse), l'expérimentation n'a jamais reproduit de tableau de la maladie de Wilson, l'étude des autres syndromes striés ne permet de tirer aucune conclusion.

PRECESSION DES LESIONS HEPATIQUES

Cette théorie, qui était celle de Wilson, a joui d'une grande faveur. Elle s'appuyait sur des arguments tirés de la clinique et de la pathologie de la D.H.L., de l'expérimentation, et de l'étude des affections hépatiques acquises.

Cliniquement, en effet, l'atteinte hépatique apparaît souvent avant les symptômes neurologiques des wilsoniens. Ainsi des ictères, des troubles digestifs marquent les antécédents de ces malades ou le début de leur affection. L'hépatomégalie, et surtout la splénomégalie, dans bon nombre d'observations, ont précédé, parfois de très loin, hypertonie et tremblement. Les formes portales pures de l'affection, les cirrhoses isolées dans les fratries wilsoniennes, semblaient être des arguments de poids. Pour Barnes et Hurst (22), par exemple, les lésions hépatiques causées par une infection du tractus digestif retentissaient secondairement sur le foie, sauf si leur sévérité emportait trop tôt le malade.

L'argument anatomique était l'aspect jeune des lésions cérébrales, opposé à l'aspect ancien de la cirrhose qui, ainsi, semblait les précéder.

L'expérimentation a montré qu'il était possible d'obtenir des lésions cérébrales consécutives à une atteinte hépatique. Dès 1883, Hahn et ses collaborateurs (649) notent des symptômes nerveux chez des chiens porteurs d'une fistule d'Eck, et soumis à un régime carné. Fuchs, en 1921, par la même méthode, réalise une ataxie avec tremblement, puis coma. Balo et Korpassy (633) en 1932 constatent chez des chiens à

fistule d'Eck, 6 fois sur 8, les troubles suivants : apathie, troubles de la démarche, hypotonie, amaurose, convulsions, secousses fibrillaires et mort dans le coma; les troubles ne surviennent que si les chiens mangent de la viande; ils rétrocèdent pendant les périodes de jeune; anatomiquement existent des lésions modérées du noyau caudé. (Ces troubles ne sont pas transmissibles d'un animal à l'autre, fait important, car les syndromes neurologiques obtenus par une expérience analogue de Findley en 1924 (650) étaient transmissibles au chien ou au lapin par inoculation sous-durale ou cornéenne de filtrat de cerveau prélevé sur le premier animal [Silberstein (688)] et avaient donc vraisemblablement une origine virale.) Crandall et Weil (645) lèsent le foie par ligature des voies biliaires ou pancréatiques, ou par fistule d'Eck; le cerveau des chiens ainsi traités présente une nécrose spongieuse des parois ventriculaires, avec lésions cellulaires diffuses, démyélinisation, prolifération gliale. Kirshbaum (667) a publié en 1923 un cas de lésion lenticulaire après ligature de l'artère hépatique. Mahaim (260) en 1926 abouche la vésicule biliaire à la peau et injecte de l'alcool dans les voies biliaires. Dans deux cas, où il obtient une survie de 31 et 79 jours, il observe des lésions nerveuses, plus graves dans l'écorce que dans les noyaux gris. Il a enfin été démontré qu'après lésion grave du foie, les substances colorantes peuvent passer dans le L.C.R. et le cerveau, ce qui permet de supposer une augmentation de la perméabilité hémoméningée aux toxines.

Deux explications sont en effet données à ces lésions cérébrales consécutives à une altération expérimentale. Pour certains auteurs (Hahn, Balo et Korpassy, Crandall et Weil, de Jong) les lésions nerveuses sont dues à une toxine intestinale, normalement détruite par le foie; le shunt porto-cave ou la destruction hépatique permet leur passage dans la grande circulation, d'où elles gagnent les centres nerveux. Pour d'autres (Frerichs, Spence et Ogilvie, Heyd, cités par Cambier [639]), la substance toxique est un produit d'autolyse hépati-

que : une fraction de foie amputée abandonnée dans le péritoine d'un chien amène rapidement la mort (Mason et Davidson); la ligature de l'artère hépatique est mortelle chez le chien, mais la mort survient deux fois moins rapidement si les veines sus-hépatiques sont liées, entravant le passage dans le sang des produits de désintégration hépatique.

Un autre argument en faveur de la précession de l'atteinte hépatique est la constatation de symptômes extrapyramidaux et de lésions cérébrales dans les affections acquises ordinaires du foie. Seule d'ailleurs l'étude des cirrhoses paraît à retenir, les symptômes neurologiques des hépatites à virus étant dus le plus souvent à une localisation primitive du virus sur l'encéphale.

D'importants travaux ont été faits sur les rapports de la névroglie et des altérations hépatiques (256, 313, 354, 389, 667, 683). Pour Scherer (352) quelle que soit l'affection hépatique en cause, la macroglie réagit, dans 90 % des cas, par les productions de noyaux clairs, nus, en dehors de toute altération du parenchyme; par contre, il ne trouve de vraies cellules d'Alzheimer qu'une fois sur 40, et dans un cas où la cirrhose était à gros nodules, appartenant peut-être à la D.H.L. Pour cet auteur, comme plus tard pour Stadler (389), tout processus hépatique chronique peut donner des modifications gliales proches de celles observées dans la D.H.L. Même l'état spongieux, symétrique, à localisation lenticulaire, pourrait être observé dans des affections hépatiques sous une forme indifférenciable de la véritable maladie de Wilson. Wagoner et Malamud (692) ont étudié 20 cas de cirrhose du foie, cancer du pancréas avec métastases hépatiques, hépatites diffuses ou cirrhoses pigmentaires; ils ont trouvé à l'autopsie des cellules d'Alzheimer et parfois une nécrose spongieuse. Baker (631, 632) note 8 fois sur 18 affections hépatiques diverses, aiguës, subaiguës et chroniques, des altérations cérébrales importantes : lésions cellulaires, zones étendues de démyélinisation périvasculaire. Herz et Drew (181) citent le cas d'un

alcoolique présentant une cirrhose de Laennec et dont le tableau histologique fut à l'autopsie celui d une D.H.L. Dans l'atrophie jaune aiguë du foie, les lésions du tissu noble et de la glie prédominent sur les noyaux striés (629, 656).

Les affections acquises du foie se compliquent assez souvent de symptômes mentaux et nerveux. Mais ces symptômes n'ont le plus souvent rien de caractéristique (692), se limitant à un coma terminal (631). Adams et Foley (626) ont étudié cliniquement les signes neurologiques survenant au cours des affections hépatiques sévères. Ils en distinguent trois types : le plus souvent, c'est un coma terminal, avec des signes neurologiques : rigidité de degré variable, Babinski, grasping et sucking reflexes. Un tableau comparable, mais moins sévère, en est le deuxième type. Enfin, on peut constater des accès de stupeur récurrente, suivis, après plusieurs épisodes, d'un tremblement permanent. Sherlock et coll. (685) suivent une classification analogue lorsqu'ils séparent en « trouble neurologique terminal », « trouble neurologique permanent » et « trouble neurologique transitoire » les complications nerveuses qu'ils observent chez 18 hépatiques; d'un point de vue analytique, ces troubles sont assez uniformes, quelle que soit leur intensité et l'importance ou l'origine de la lésion hépatique : troubles de la conscience associés à un tremblement de grande amplitude, essentiellement de repos.

Aucun de ces arguments ne démontre de façon évidente la précession des lésions hépatiques chez les wilsoniens. Aux arguments cliniques et anatomiques tirés de l'étude de certaines D.H.L., peuvent être opposés des arguments de même valeur, basés sur des formes cliniques très différentes. Expérimentalement, on n'a jamais pu reproduire la D.H.L., avec sa lenteur de constitution et son évolution particulière. Les symptômes neurologiques notés au cours des affections hépatiques acquises n'existent en général qu'à l'acmé ou à la phase terminale de l'affection. Associés à des troubles de la conscience, ils ne sont pas spécifiques : l'atteinte cérébrale

semble diffuse, et les symptômes rattachables aux noyaux gris ne constituent qu'une part minime du tableau clinique. Parfois un syndrome extrapyramidal est au premier plan. Tel le « tremblement persistant » d'Adams et Foley, le « tremblement rythmique » de Herz et Drew, le « tremblement d'attitude » de Sherlock et coll. Nous en verrons, dans une autre partie de notre travail, d'autres exemples.

Anatomiquement, la même diffusion des lésions se retrouve. On a cependant rapproché la prolifération gliale de la D.H.L., de celle des cirrhoses, au cours desquelles on a même décrit des cellules d'Alzheimer. Notons tout d'abord que grâce à une technique spéciale de coloration, Scharenberg (348) a pu affirmer que les cellules d'Alzheimer véritables étaient différentes des cellules gliales chez les cirrhotiques. Il paraît d'autre part opportun de garder présent à l'esprit l'avertissement de Wilson : « Cet essai d'utiliser des types de réaction cellulaire comme moyen de séparer des « maladies » est un exemple de plus d'une erreur commune qui s'applique aussi aux cellules nerveuses; poisons et infections sont en nombre infini, mais nerfs et cellules gliales sont strictement réduits dans leurs possibilités de réaction. Affirmer qu'un type particulier de réaction dépend d'un agent nuisible spécifique est une faute ».

Ainsi, « ni la précession des lésions hépatiques, ni celle des lésions nerveuses ne peut être fermement établie dans le déterminisme de la D.H.L. », (André [6]).

PATHOGENIE
DES SYNDROMES HEPATO-CEREBRAUX ACQUIS

La pathogénie des syndromes neuro-psychiques consécutifs aux affections acquises du foie est encore extrêmement obscure.

Des études métaboliques modernes ont cependant jeté une certaine lumière sur ce difficile problème. Elles ont été récem-

ment exposées dans la « Presse Médicale » par Cambier (639).

1° Le rôle toxique de l'ammoniaque circulant a été mis en évidence. On sait que des troubles nerveux peuvent être occasionnés chez les hépatiques par l'administration de substances azotées. Van Caulaert (642), puis Kirk (666) ont ainsi provoqué des désordres transitoires de la conscience en donnant des sels d'ammonium per os. Phillips et coll. (678) ont vu apparaître des troubles mentaux et un tremblement après ingestion de substances azotées susceptibles de former de l'ammoniaque. Sherlock et coll. (685) ont réalisé un tableau identique par un régime hyperprotidique, du chlorure d'ammonium ou même de la méthionine. Le chlorure d'ammonium a rendu comateux un malade de Mc Dermott et Adams (674) porteur d'une anastomose porto-cave. Il semble ainsi que les substances azotées — et en particulier l'ammoniaque — non métabolisées par le foie, parviendraient au système nerveux. Le mécanisme des troubles neurologiques obtenus expérimentalement par lésion hépatique ou shunt porto-cave, serait ainsi expliqué. En clinique, l'augmentation du taux d'ammoniaque circulant serait responsable du coma hépatique, et en particulier des épisodes de stupeur récurrente, souvent accompagnée de tremblement, signalée chez les cirrhotiques par Whitfield et Arnott (697), Wilson (698), Bergouignan (634) et Sherlock (685). Ces derniers auteurs nomment ce syndrome « portal systemic encephalopathy » parce qu'ils estiment que le fait essentiel est la présence d'une circulation porto-cave directe, soit à cause d'anastomoses veineuses, soit à cause de lésions hépatiques massives. Quel que soit le mécanisme en cause, le foie serait exclu, et ne cataboliserait pas les substances azotées intestinales.

L'acide glutamique pouvant se combiner avec l'ammoniaque pour former la glutamine est l'agent d'élimination essentiel de l'ammoniaque dans le tissu nerveux. Or Walshe (695) et d'autres auteurs à sa suite ont traité avec succès des comas hépatiques par l'acide glutamique en perfusion ou per os. Et

des dosages encore trop peu nombreux ont montré l'augmentation dans ces états de l'ammoniaque du sang et du L.C.R. (Sherlock), et l'augmentation de la glutamine dans le L.C.R. (Walshe).

2° L'étude des perturbations métaboliques locales du système nerveux a été entreprise. Par exemple, Bollman chez le chien a constaté que la teneur en aminoacides du tissu nerveux augmentait considérablement après hepatectomie, et qu'il y avait de plus des variations qualitatives de ces aminoacides : accroissement considérable en particulier du taux de glutamine.

Donc à l'ancienne conception de toxines lésant le système nerveux à la faveur de l'insuffisance hépatique s'est substituée la notion d'un trouble, vraisemblablement enzymatique, entraîné par le dysfonctionnement du foie. Ce trouble entraverait certaines étapes du métabolisme cellulaire, en particulier au niveau du tissu nerveux, spécialement sensible à des déficits de cet ordre.

Nous allons voir que la D.H.L. s'explique aussi probablement par des perturbations enzymatiques, d'une origine toute différente il est vrai.

FACTEUR COMMUN A DOUBLE LOCALISATION EFFECTIVE SUR LE CERVEAU ET LE FOIE

Cette troisième théorie est très ancienne, mais ses variantes sont diverses.

Pour Stocker (400), pour Hall (173), il s'agirait d'une prédisposition congénitale hérédo-dégénérative des organes atteints, c'est-à-dire d'un processus abiotrophique.

Rumpel (339) pensait qu'une syphillis congénitale était responsable à la fois des altérations du foie et du cerveau, par une sorte d'arrêt du développement fœtal. D'autres auteurs (Ciarla [81]) incriminaient une syphillis acquise.

Une origine toxique était soupçonnée depuis longtemps. Ce

serait une intoxication exogène pour Edsall et Drinker, Mella, parce que certains métaux comme le manganèse lèsent électivement le foie et le cerveau. Mella en particulier a observé des dégénérescences neurales et des modifications gliales dans les noyaux lenticulaires de singes ayant reçu des inoculations de manganèse. Von Jacksch a même observé dans l'intoxication manganique des syndromes parkinsoniens très voisins de la maladie de Wilson, associés à des lésions hépatiques latentes. Siemerling et Oloff (535), à cause de leurs constatations faites sur l'anneau pericornéen, ont suggéré que la D.H.L. pourrait être liée à la présence de sels de cuivre dans le foie et le cerveau.

Mais pour d'autres, la toxine serait endogène (Sjovall [341], Braunmuhl [57]), vraisemblablement intestinale (Buscaino) une affection du tractus digestif libérant une toxine qui, par voie sanguine, irait léser le foie et le cerveau (Bostroem [49]).

On a rapproché la D.H.L. de l'hémochromatose. La cirrhose, dans les deux affections, peut être fruste ou inapparente, il y a des cirrhoses bronzées familiales, et les troubles de la glycorégulation sont fréquents dans la D.H.L. L'association des deux affections a d'ailleurs été signalée (Thaddea et Oettel [417], Kuipers [232], Wagoner et Malamud [692], Baker [631]).

Stadler (391), Eicke (118), Tobel (422) invoquent un trouble du métabolisme glucidique, objectivé par les troubles de la glycémie et des épreuves de surcharge en glucose ou en insuline, la glycosurie. Tobel (422) aurait, expérimentalement, obtenu des lésions cérébrales du type Alzheimer.

Pour Frichs et Pollack (314), c'est un trouble du métabolisme protidique qui serait à la base de la D.H.L.

La découverte du trouble du métabolisme aminé et de celui de cuivre a évidemment fait abandonner ces hypothèses.

La signification de l'aminoacidurie.

DIFFERENTES AMINOACIDURIES

On considère actuellement qu'une excrétion urinaire anormale d'acides aminés peut survenir dans trois cas bien différents. Dans un premier cas, l'aminoacidurie est la conséquence d'une inondation plasmatique en acides aminés (« overflow ») : les acides aminés sont excrétés au-delà d'un certain seuil. Lorsque l'aminoacidémie s'élève, le seuil est dépassé. Ce que l'on convient d'appeler l'aminoacidurie hépatique en est un premier exemple. L'hyperaminoacidémie des affections hépatiques graves (cirrhoses décompensées, formes graves des hépatites virales, atrophie jaune aiguë du foie) est à l'origine d'une aminoacidurie globale. Mais même dans des cas où l'insuffisance hépatique est moins marquée, la légère élévation de l'aminoacidémie est la cause d'une discrète élévation de l'aminoacidurie, portant sur un ou quelques acides (Dent [709]). D'autre part, tout catabolisme protidique important peut élever l'azote aminé sanguin, et être à l'origine d'une hyperaminoacidurie. C'est ce que l'on observe dans les cancers généralisés, les brûlures étendues, chez les cachectiques.

Dans un deuxième cas, existe une lésion rénale patente d'où un défaut de réabsorption tubulaire et une aminoacidurie exagérée avec aminoacidémie normale. C'est le cas des néphrites, néphroses, pyelonéphrites, lupoerythematoviscérites...

Dans le troisième cas, l'aminoacidémie est normale, et il n'y a pas de lésion rénale manifeste. On parle alors d'aminoacidurie primaire. La cystinurie et le syndrome de Fanconi-Debré-de Toni réalisent de telles aminoaciduries primaires. La cystinurie est une affection hérédo-familiale, le plus souvent latente, se traduisant parfois par la présence, plus ou moins bien tolérée, de calculs cystiniques dans l'arbre urinaire. Au cours de cette maladie, l'azote aminé sanguin est normal, et

l'exagération de l'excrétion urinaire porte électivement sur la cystine, la lysine et l'arginine. Or tous les trois ont une voie de réabsorption commune au niveau des tubes contournés (Dent et Rose). On pense donc que la cystinurie est une maladie isolée du tube rénal, trouble congénital de la réabsorption de certains aminoacides par suite de l'absence d'un même groupe d'enzymes tubulaires.

Le deuxième affection est le syndrome de Fanconi-Debré-de-Toni, affection hérédo-familiale particulière à l'enfance et caractérisée cliniquement par un nanisme avec rachitisme résistant à la vitamine D, souvent associés à une polydipsie et à une polyurie. Biologiquement, le syndrome est caractérisé par une hyperphosphorémie, une calcémie normale, souvent une glycosurie, une aminoacidémie normale, tandis que l'aminoacidurie est très importante, portant sur tous les acides aminés, différente cependant en qualité et en quantité selon les malades. Le pronostic de l'affection est sombre, l'évolution se faisant vers l'insuffisance rénale, avec dans certains cas apparition de cystinose, et mort. Bickel, Fanconi, Dent, Debré, pensent que l'affection est rénale, résultant d'un trouble situé au niveau du tube contourné, où sont altérés trois systèmes de réabsorption : celui des aminoacides, celui du glucose, celui du phosphore. Des preuves anatomiques et histochimiques viennent étayer cette conception. Clay, Darmady et Hawkins (701) viennent de décrire dans le syndrome de Fanconi une malformation anatomique du tube contourné. Hunter et Cooke, Anderson ont décrit une tuméfaction de l'épithélium tubulaire et l'absence de phosphates dans ces cellules, tandis que Stowers et Dent ont démontré l'absence de phosphatases dans les cellules du tube proximal.

L'hyperaminoacidurie de la D.H.L. n'est certainement pas « secondaire ». Elle survient alors que l'aminoacidémie est normale, et existe en dehors de toute insuffisance hépatique décelable : elle n'a rien de commun avec celle des cirrhoses banales. Dent a d'autre part montré qu'elle n'est pas la con-

séquence d'une insuffisance hépatique légère (dont on peut difficilement nier l'existence, étant donné l'état du foie wilsonien); on a dans ce dernier cas un tableau d'excrétion bien particulier, tout à fait différent de celui observé dans la D.H.L. Elle ne correspond pas non plus à un défaut du métabolisme intermédiaire. Cooper (85) a montré que l'absorption par le tractus gastro-intestinal et le passage dans le sang étaient parfaitement normaux, au moins pour la glycine et l'acide glutamique. Mattews, Milne et Bell (262) l'ont confirmé pour la glycine, l'alanine et la méthionine.

Bon nombre d'auteurs, Dent (709), Nayrac (283), Boudin (51), Mattews (262) et leurs collaborateurs, l'expliquent par un « diabète rénal aminé, défaut de réabsorption, parce que, au cours du jeûne, les acides sont excrétés massivement, sans aucun rapport avec leur concentration plasmatique. Et l'aminoacidurie wilsonienne prendrait ainsi place à côté des deux autres aminoaciduries dites primaires, la cystinurie et le syndrome de Fanconi.

Parler du « diabète aminé rénal » ne nous paraît pas une explication satisfaisante.

D'ailleurs, pour faire de l'aminoacidurie wilsonienne un tel diabète rénal, les auteurs précédents se basent sur les travaux de Cooper et coll. (85), mais ils nous paraissent avoir considérablement dépassé la pensée de ces derniers. Voici en effet la traduction du passage à l'origine de cette conception : « L'existence d'une perte excessive d'aminoacides pendant le jeûne, non reliée à la concentration plasmatique en aminoacides, indiquerait un abaissement du seuil rénal pour les acides aminés. Si l'on considère que abaissement du seuil rénal signifie une réduction du niveau d'absorption tubulaire au-delà duquel aucun matériel n'est réabsorbé, alors plusieurs aspects des faits restent inexpliqués. Puisque l'excrétion des aminoacides est élevée même pendant le jeûne, on s'attendrait, si cela était dû à un abaissement du seuil rénal, à ce qu'un pourcentage considérable de la perte quotidienne en azote aminé sur-

vienne pendant l'augmentation postprandiale de la concentration en acides aminés plasmatiques. Ce qui n'est pas le cas, puisque presque 100 % de la perte quotidienne en aminoacides s'explique par ce qui est perdu pendant le jeûne. Les tests de tolérance démontrent d'autre part que, bien que les malades excrètent près de trois fois plus d'azote alpha aminé que les sujets normaux pendant le jeûne, l'augmentation de l'excrétion après perfusion d'aminoacides est à peu près la même dans les deux groupes. Un quelconque défaut rénal, fonctionnel ou anatomique, aurait, s'il était constant, pour résultat de tripler aussi l'excrétion après perfusion ». Et Cooper et coll. concluent que la perte excessive d'aminoacides résulte cependant d'un défaut rénal, mais de type inconnu.

De même, Stein, Bearn et Moore (394) pensent qu'un abaissement du seuil rénal, s'il peut expliquer un certain nombre de constatations, ne rend pas compte de tout : ainsi, Dent et Rose ont montré qu'un seul mécanisme, justement celui qui est troublé dans la cystinurie, provoque la réabsorption de la cystine, de la lysine, de l'arginine et de l'ornithine; ces quatre acides devraient donc être également excrétés; or, dans la D.H.L., l'argininurie est souvent faible, plus basse en tout cas que le taux des trois autres. De même, si un défaut de réabsorption tubulaire est seul en jeu, pourquoi certains acides (taurine, méthylhistidine) sont-ils excrétés à des taux inférieurs à la normale ?

Ainsi, incriminer dans le mécanisme de l'aminoacidurie du wilsonien un abaissement du seuil rénal de réabsorption ne semble pas une explication définitive. Il existe — forcément — un trouble au niveau du rein, mais il n'est pas tout.

Uzman et Denny-Brown (429) ont été ainsi amenés à émettre une autre hypothèse : le désordre métabolique à la base de l'aminoacidurie serait enzymatique : déficience en dicarboxypolypeptidase dans les tissus, d'où excrétion — qu'ils ont démontré par chromatographie — de peptides se résolvant en acides aminés dicarboxyliques, le système enzymatique défec-

tueux ne pouvant les utiliser. L'aminoacidurie, d'autre part, résulterait d'une compétition entre oligopeptides et acides aminés, les oligopeptides étant préférentiellement résorbés, du moins pour leur plus grande part.

ROLE DE L'AMINOACIDURIE DANS LE DETERMINISME DES LESIONS

On a rapproché la cirrhosee de la D.H.L. de celle observée parfois dans le syndrome de Fanconi et surtout de celle due à des carences en acides aminés soufrés (Himsworth [713]). La perte chronique en acides aminés déterminerait, en partie tout au moins, les lésions hépatiques : Himsworth (713), Uzman et Hood (430), Turpin et coll. (823), Brick (701), Boudin et coll. (51). Et en effet, le type histologique de la cirrhose wilsonienne rappelle celui des cirrhoses « postnécrotiques », toxiques, carentielles ou virales où des bandes fibreuses remplacent les cellules nécrosées (on a d'ailleurs trouvé des plages nécrotiques récentes dans certains foies wilsoniens), tandis que se produit une régénération intensive. Les cirrhoses postinfectieuses, ou, chez l'animal, dues à une carence en aminoacides soufrés (méthionine, choline) peuvent être à grosses nodosités, comme dans la D.H.L.

Mais, parce qu'il existe bien des aminoaciduries en dehors de la D.H.L., et qu'elles ne provoquent pas de syndrome hépato-cérébral, parce que l'aminoacidurie n'est pas influencée par l'évolution, tant spontanée vers l'aggravation, que provoquée par le B.A.L., vers l'amélioration, il nous paraît peu probable qu'elle joue par elle-même un rôle dans le déterminisme des lésions, du moins nerveuses : elle en est le témoin, peut-être la conséquence (secondaire à un autre trouble de base, en rapport probable avec le métabolisme du cuivre), mais non la cause.

Le trouble du métabolisme du cuivre.

C'est, croyons-nous, le centre du problème pathogénique de la D.H.L. Aussi nous semble-t-il opportun, avant d'émettre des hypothèses, de résumer les connaissances actuelles sur le métabolisme du cuivre.

LE METABOLISME NORMAL DU CUIVRE

L'importance de ce métal dans les processus biochimiques chez l'homme est une notion récente et beaucoup de lacunes persistent dans ce domaine.

Absorption intestinale.

Le cuivre nécessaire à l'organisme est apporté par les aliments, mais ceux-ci en contiennent des quantités très variables. Les chiffres donnés par les différents auteurs sont assez hétérogènes (à cause des techniques employées, mais aussi à cause de variations réelles -- état du sol par exemple). Voici quelques résultats donnés par Lindow (cf. 807), exprimés en mgr. de Cu par kilogramme d'aliment :

Foie de veau	44	Poissons	2,5
Huîtres	30,7	Viandes	1,7
Chocolat	26,7	Racines, tubercules	1,4
Noix	11,6	Légumes verts	1,2
Céréales	4,7	Fruits frais	1
Fruits secs	4,2	Lait de vache	0,14

On pense que 2 à 3 mgr. sont absorbés chaque jour, mais il est difficile de savoir quel pourcentage du cuivre ingéré traverse ainsi la muqueuse intestinale : de 30 à 85 % selon les auteurs. Il existe sûrement une régulation de cette absorption qui peut être bien supérieure, lorsqu'on ajoute par exemple des sels de cuivre supplémentaires à l'alimentation (Flinn et Inouye [748]). Les besoins quotidiens n'étant (Turpin [823]) que de 80 gammas par kilo chez l'enfant et 30 gammas chez

l'adulte, besoins minima il est vrai, une grande partie du cuivre ingéré sera éliminée. On ignore les modalités exactes de l'absorption; elle siège vraisemblablement dans la partie haute du grêle et l'acidité gastrique joue un rôle important dans cette absorption (Tompsett [820]).

Distribution du cuivre dans l'organisme.

L'administration par voie digestive n'augmente la cuprémie que pour des doses très fortes. L'utilisation du cuivre radio-actif (Cu 64, qu'il est d'ailleurs très difficile de manier, car sa période est très courte : 12 heures) montre que le cuivre plasmatique atteint un taux maximum au bout de 2 à 5 heures, pour revenir ensuite à la normale (Schubert, Maurer et Riefler). Mais pour des doses moyennes, il n'y a pas de variations de la cuprémie. (Eden et Green [739], Flinn et Inouye [748]).

Ce phénomène est dû à une fixation hépatique immédiate du cuivre de la veine porte, car le foie est l'organe de stockage et de régulation essentiel. Sur les 100 à 150 mgr. que contient un organisme adulte, le foie en renferme la plus grande part. Et après administration de sel de cuivre à l'animal, le cuivre hépatique augmente de 50 à 100 fois, alors qu'il double seulement dans le rein, et que la quantité contenue dans la rate n'est guère modifiée.

L'injection intraveineuse de sels de cuivre produit une ascension immédiate de la cuprémie — 19 mgr. de cuivre augmentent de 3 à 4 fois son niveau initial (Van Ravesteyn [807]), puis une chute rapide se produit et le retour au taux initial s'effectue en 2 à 6 heures.

Cuivre sanguin.

Réparti à peu près également entre les hématies et le plasma, le cuivre est dans le sang à un taux très constant. Lahey et coll. (778) en 1953, donnent en accord avec les autres travaux récents, pour 100 ml. de sang :

— SANG TOTAL :

homme : 70 à 117 gammas. My : 96
femme : 69 à 117 gammas. My : 100

— PLASMA :

homme : 68 à 134 gammas. My : 105
femme : 84 à 143 gammas. My : 116

— GLOBULES :

homme : 84 à 141 gammas. My : 110
femme : 84 à 159 gammas. My : 122

Cette cuprémie, pour un même individu, varie peu : très faibles variations diurnes, très faibles variations avec les repas, peu de changements d'une semaine à l'autre.

Dans les globules rouges, le cuivre est lié à l' « hémocupréine » cuproprotéine obtenue cristallisée par MANN et KELIN (790) en 1938.

Mais la nature du cuivre plasmatique a été beaucoup plus difficile à déterminer. Très vite, on s'est aperçu qu'il n'y avait pas de cuivre libre dans le plasma normal : le cuivre sérique ne réagit pas directement avec le diethylthiocarbamate ou la dithizone et n'est pas dialysable (723, 764). Puis EISLER (741), ROSDAHL et THEORELL, COHN et coll. (733) montrèrent que le cuivre était lié aux albumines du plasma : c'était l'hémocupréine plasmatique. Mais HOLMBERG (1945) réfuta les expériences d'EISLER (741) et HOLMBERG et LAURELL (764) (1947) montrèrent de façon indiscutable qu'il y avait en réalité peu d'hémocupréine plasmatique dans le sérum frais, tandis que 90 % au moins du cuivre sérique étaient liés aux globulines et non aux albumines.

Ceci est actuellement admis par tous les auteurs.

Dans une série de publications (763 à 768), HOLMBERG et LAURELL donnèrent les caractéristiques de cette globuline char-

gée de cuivre. Il s'agit d'une alpha-globuline bleue, de M : 151.000, contenant 0,34 % de cuivre. Le cuivre fait partie intégrante de sa molécule, (8 atomes de cuivre par molécule) et est responsable de la coloration bleue, dont le pic d'absorption est à 6.100 A. C'est la céruloplasmine de Holmberg et Laurell. Le plasma normal en contient 30 mgr. pour 100 ml. de sérum, ce qui constitue en gros 0,5 % de protides plasmatiques. La ceruloplasmine peut être mesurée entre 5.400 et 6.600 A au spectrophotomètre de Beckmann, mais Scheinberg et Gitlin (351) trouvent cette méthode très imprécise par rapport à la méthode immunochimique, utilisant des lapins immunisés avec de la céruloplasmine cristallisée ou purifiée. Turpin, Jérome et Schmitt (823) estiment que la mesure du « cuivre globulinique », c'est-à-dire du cuivre contenu dans la fraction des protides sériques précipitée par le sulfate d'ammonium entre 0,36 et 0,55 de saturation donne de manière simple le taux de ceruloplasmine. Bearn et Kunkel (27), eux, l'apprécient par la mesure de l'activité oxydasique du sérum.

La ceruloplasmine en effet, est un enzyme oxydant essentiel du plasma, et, parce qu'elle agit sur la paraphenylénediamine et les polyphénols mais non les monophénols, elle a été classée comme une laccase.

La céruloplasmine est certainement un enzyme, mais on a voulu de plus en faire la principale forme de transport du cuivre dans l'organisme. Pour Gubler, Lahey et coll. (755), Bearn et Kunkel (29) ceci n'est pas du tout évident : si la ceruloplasmine était une forme de transport, son taux augmenterait après les repas ou après ingestion de cuivre, ce qui n'est pas le cas. D'autre part, le cuivre de l'enzyme ne réagit pas directement avec la dithizone, contrairement au cuivre ajouté au sérum in vitro. Ceci semble indiquer que le sérum normal n'a pas la possibilité de lier des quantités additionnelles de cuivre sous forme de ceruloplasmine. Et enfin, il paraît peu vraisemblable que le cuivre fraîchement absorbé soit transporté au foie sous forme d'enzyme actif. Surgenor (815) ayant

démontré que la transferrine isolée du plasma peut se combiner avec le cuivre, avait pensé que cette transferrine pourrait être la forme de transport du cuivre au foie. Holmberg et Laurell ont par la suite apporté des arguments convaincants contre cette hypothèse.

Gubler, Lahey et coll. (753 à 755) sont donc récemment arrivés à la conception suivante : le cuivre existe dans le plasma sous deux formes différentes. Une fraction ne réagit avec la dithizone qu'après minéralisation : c'est la ceruloplasmine, qui contient 90 % du cuivre plasmatique. Une autre fraction, qui n'est pas non plus dialysable aux pH physiologiques, peut réagir directement avec la dithizone. Cette fraction, qui augmente après administration de cuivre per os ou en injection serait la responsable véritable du transport au premier lieu de stockage, c'est-à-dire au foie. Puisque la quantité de cuivre absorbé chaque jour est faible, il est normal que cette fraction ne représente qu'une petite partie du cuivre circulant. Ce cuivre serait d'ailleurs lié à plusieurs protéines plutôt qu'à une protéine spécifique de transport du cuivre. La bêta-1-globuline (fraction IV 7 de Cohn) qui est la transferrine n'aurait pas un rôle supérieur à d'autres protéines.

Des études récentes (29, 30) ont complété ces notions. Ainsi, lorsque l'on administre du cuivre radio-actif Cu 64 à des sujets normaux ou cirrhotiques, et qu'on précipite leurs globulines sériques par le sulfate d'ammonium, le précipité n'est pas radio-actif : le Cu 64 est lié aux albumines du liquide supérieur (Earl et Selverstone, cités par 30). Une séparation électrophorétique permet aussi de voir que le cuivre est fixé sur les albumines. Quelques heures plus tard, il est fixé sur les alpha-2-globulines. La fixation a probablement lieu dans le foie (117 bis).

Ainsi le cuivre sérique existe sans doute sous deux formes : il y a d'une part un enzyme cuprique, isolé chimiquement dont les propriétés et les variations (l'hypercuprémie des infections et de la grossesse est due à une augmentation du taux

de ceruloplasmine) sont maintenant nettement définies et d'autre part du cuivre, inerte pourrait-on dire, véhiculé par des protides plus ou moins complexes et vraisemblablement multiples, selon les besoins métaboliques de l'individu.

Excrétion du cuivre.

La voie intestinale, voie d'absorption, est aussi la voie principale d'excrétion. Le cuivre absorbé et non utilisé par l'organisme est peu retrouvé dans les urines, les fèces en contiennent la plus grande part (1,5 à 2,5 mgr./jour), mais il est difficile de déterminer exactement cette excrétion : la bile en élimine, la muqueuse intestinale peut en réabsorber et en excréter.

Normalement, le suc gastrique contient 10 à 40 gammas de cuivre %, et la bile 35 à 205 gammas. Après surcharge en cuivre, per os, ou en injection, la quantité de cuivre augmente considérablement dans la bile, dès le deuxième jour, secondairement dans les fèces. L'élimination de la quantité en excès se fait d'ailleurs en deux temps : excrétion de 67 à 75 %, assez rapide, dans les 6 à 9 premiers jours, puis élimination beaucoup plus lente, pendant quelques semaines (Van Ravesteyn (807).

La cuprurie par contre, est peu influencée par les variations du métabolisme du cuivre, et l'administration de sels de cuivre à l'animal ou à l'homme se reflète peu dans ses urines.

Etant donné l'importance de l'hypercuprurie au cours de la D.H.L., nous croyons bon de donner ici les valeurs considérées comme normales par les divers auteurs (tableau, p. 96).

Roles du cuivre.

Ils sont encore mal connus chez l'homme, où l'on sait que ce métal a un rôle dans la formation de l'hémoglobine, dans la formation de pigments, dans le métabolisme des glucides,

CUPRURIE NORMALE (en gammas).

Auteurs	Méthode	Sujets		Cuprurie %	Cuprurie 24 h.
		Age	Nb		
HESS, SUPPLEE et BELLIS, 1923 (762)	éthylxanthate de K	0,3 - 1 - 2 - 3 adultes	7 - 5 2	4 à 8 - 4 à 14 8 à 14	
RABINOVITCH, 1933 (806)	diéthyldithio-carbamate		52	traces à 81	traces à 1.010
ROSS et RABINOVITCH, 1935 (809)	id.	8 - 17	50	4 à 52	26 à 620
TOMPSETT, 1934 (820)	id.	A	14	8 à 48	180 à 520
DANIELS et WRIGHT, 1934 (737)	pyridine rhodanide	3 - 6	8		30 à 70
CHOU et ADOLPH, 1935 (731)	id.	A	3		150 à 360
SCOULAR, 1938 (811)	flamme	3 - 6	3		20 à 90
LEVERTON et BINKLEY, 1944	carbamate	A	69		My 20
Van RAVESTEYN, 1945 (807)	»	A	7	0 à 13	0 à 100
MUNCH-PETERSEN, 1950 (791)	»	A	16	1 à 5	9 à 80
PORTER, 1951 (319)	»	A	11		3,5 à 14,7
BEARN et KUNKEL, 1953 (27)					0 à 45
SULLIVAN, 1953 (403)					30 à 60
OKINAKA, 1953 (799)					98 à 312
BEARN et KUNKEL, 1954 (29)	»	A	12		48

mais surtout dans les phénomènes de respiration cellulaire, en intervenant dans les processus d'oxydo-réduction.

Comme le fer, le cuivre existe sous deux états (Briskas [728]), cuivreux et cuivrique, le premier monovalent, le deuxième bivalent. Ce changement de valence a une importance capitale, car l'oxydation et la réduction de ses sels est à la base de ses rôles dans l'organisme : le cuivre entre dans la composition d'enzymes d'oxydation chez les vertébrés supérieurs, oxydases à base de cuivre (catécholoxydase, acide ascorbique-oxydase, polyphénoloxydase). La polyphénoloxydase, par exemple, dont l'action enzymatique tient à deux réactions réversibles :

$$\text{Cu (+)} \underset{+\text{ diphénols}}{\overset{+\text{ O}_2}{\rightleftharpoons}} \text{Cu (++)}$$

agit dans la formation de la mélanine à partir de la tyrosine (Sheldon [812]). Le cuivre catalyse aussi l'oxydation de la cystéine (Warburg [826], Elvehjen [623], Eliott [742], Mattews, Walker, Harrisson [758] et la destruction de l'aneurine (Booth [725]).

Il a de plus un rôle très important dans la formation et l'activité de la cytochromoxydase (Schultze [813], Cohen et Elvehjen [732]), et participe à la constitution des deshydrogénases.

Enfin, in vitro, il retarde l'action de l'amylase et de la lipase, entrave la catalase sanguine.

Il partage donc, avec quelques autres métaux, un rôle d'importance considérable dans l'activation ou l'inactivation de nombreux enzymes.

L'intoxication par le cuivre.

L'intoxication habituelle par le cuivre réalise des tableaux fort différents de la D.H.L. Le métal s'accumule bien dans le

foie, le pancréas et le rein, avec augmentation de l'excrétion urinaire, élimination par les glandes sudoripares et salivaires, mais cliniquement les troubles gastro-intestinaux sont au premier plan, accompagnés d'éruptions cutanées, parfois de phénomènes hémolytiques. Et les lésions hépatiques sont inconstantes, les manifestations nerveuses exceptionnelles.

Les différentes espèces animales ne réagissent d'ailleurs pas au toxique de la même manière. On connaît par exemple l'intoxication cuprique de mouton, qui existe à l'état endémique et spontané dans certaines régions et réalise un ictère hémolytique souvent mortel. Or, chez le rat, le lapin, l hémolyse ne fait pas partie du syndrome observé. Il est donc difficile d'extrapoler en cette matière de l'homme à l'animal.

La littérature fait de nombreuses allusions aux « cirrhoses cupriques ». En réalité, l'existence de ces dernières est très hypothétique.

Ce sont des travaux faits par Mallory (786 à 788), entre 1920 et 1930 qui sont à l'origine de cette notion. Mallory, en effet, ajoutant à l'alimentation de divers animaux des sels de cuivre (acétate, chlorure), vit apparaître une pigmentation hépatique. Celle-ci survenait assez rapidement chez le lapin, infiltrant les espaces périportaux et les cellules de Kupfer. Puis, là où il y avait le plus de pigment, débutait une fibrose périportale et au bout de cinq mois chez un lapin existait un commencement de cirrhose véritable. Deux autres lapins moururent au cours d'ictère, après respectivement six à onze mois d'intoxication. Le pigment fut assimilé à l'hémofuschine, et on conclut à un empoisonnement chronique par le cuivre, aboutissant en quelques mois à une cirrhose comparable à l'hémochromatose. Le mécanisme en était le suivant : hémolyse, d'où dépôt de fer, d'où cirrhose. Hall et Butt (756) rapportèrent la survenue de lésions hépatiques comparables chez le rat, le lapin et le mouton. Mallory en 1931, devait revenir sur la susceptibilité particulière de ce dernier animal.

Il citait d'autre part l'apparition de cirrhose chez des ouvriers exposés à des poussières de cuivre.

Mais dès 1895, Filehne (626) avait montré que de fortes doses de cupratine (albuminate de sodium chauffé en présence de sulfate de cuivre) ne créaient pas de lésion hépatique chez le rat et le chien. Même chez le lapin, le cuivre métallique et le tartrate de cuivre étaient inoffensifs. Une infiltration pigmentaire était uniquement observée chez le lapin après stéarate de cuivre. Brandl (727) un peu plus tard, et Huber (771), en 1918, prouvèrent aussi l'inocuité du cuivre chez le cobaye.

Les expériences de Mallory furent reprises (Flinn et Von Glahn [747], Polson [805], Herkel [761], Cunningham [736], Sheldon [811])... Jamais la « cirrhose cuprique » ne put être reproduite. Bien plus, Flinn et Von Glahn (747) montrèrent que l'infiltration pigmentaire observée chez le lapin, animal qui, d'autre part, fait souvent des cirrhoses spontanées, pouvaient survenir en l'absence de tout apport de cuivre. Elle se produisait même plus vite que chez les animaux recevant du cuivre, lorsque le régime était déséquilibré ou contenait beaucoup de carottes : il s'agissait donc d'un pigment exogène, sans rapport avec le métal. Récemment, Kaufman et coll. (772) ont repris cette question. Entre leurs mains, le cuivre n'a pas donné de cirrhose, et ils obtenaient une stéatose beaucoup plus vite en ajoutant de la choline au régime !

La place du trouble métabolique du cuivre dans la D.H.L.

Malgré les différences entre l'intoxication habituelle par le cuivre et la maladie de Wilson, malgré l'impossibilité de reproduire ainsi des tableaux hépato-striés, il nous paraît certain que ce métal est à l'origine même de la D.H.L., de façon probablement plus étroite que l'aminoacidurie.

Nous ne voulons en donner ici que deux preuves. D'une part, l'intoxication chronique par certains métaux lourds, le manganèse en particulier, peut réaliser des syndromes hépato-striés rappelant fort la D.H.L. D'autre part nous ne connais-

sons à l'heure actuelle qu'un traitement susceptible de modifier favorablement l'évolution de la maladie, et c'est le B.A.L., qui favorise justement l'élimination du cuivre, l'amélioration observée étant parallèle à la perte du cuivre.

Les hypothèses pathogéniquès concenant le rôle du cuivre dans la D.H.L. sont multiples.

Nous ne retiendrons pas celle de Stadler (392), de Cloesges (564), qui relient l'hypercuprurie à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone, celui-ci étant primitif.

Pour Schechter et Jones (350), Boudin et Pépin (51), le cuivre réaliserait une intoxication particulière, avec hépatite toxique évoluant lentement vers la cirrhose atrophique, les lésions cérébrales étaient soit primaires, les cellules des noyaux gris étant électivement sensibles, soit secondaires à des lésions vasculaires dues à des conditions circulatoires régionales défavorables.

Pour Boudin, cette intoxication par le cuivre serait consécutive à une absorption exagérée du métal au niveau du tractus intestinal, manifestement fragile dans les familles wilsoniennes : « on peut concevoir qu'il existe dans la D.H.L., une anomalie fonctionnelle congénitale de la muqueuse digestive, consistant sans doute en un trouble des oxydo-réductions cellulaires à ce niveau, d'où augmentation de l'absorption et de la fixation tissulaire de cuivre ».

Bearn et Kunkel (29) grâce au Cu 64 ont confirmé que dans la D.H.L., le cuivre était exagérément excrété par les reins, insuffisamment par la muqueuse intestinale. L'absorption exagérée de cuivre entraîne une accumulation du métal dans les tissus, et la cuprurie. L'excès de cuivre dans le foie amène une cirrhose, tandis que l'excès de cuivre dans le rein provoque une altération tubulaire responsable de l'aminoacidurie, de la peptidurie et de la glycosurie.

Par contre, pour Turpin et ses collaborateurs (823), se succéderaient dans le temps un trouble du métabolisme des

aminoacides, puis une cirrhose, puis une intoxication progressive par le cuivre, non métabolisé au niveau du foie.

Il est, à notre avis, permis d'aller un peu plus au fond des choses, et les points suivants nous semblent très vraisemblables :

Un ou plusieurs déficits enzymatiques sont à la base de la D.H.L., soit qu'il s'agisse d'un trouble protidique en un point commun au métabolisme du cuivre et des aminoacides (à cause d'une déficience en un protide quelconque — « inborn error of metabolism » de Garrod —, le cuivre reste libre et les aminoacides, ne pouvant être employés, sont excrétés), soit plutôt, comme le pense Boudin, qu'il existe une anomalie fonctionnelle congénitale de la muqueuse intestinale, comparable à celle de l'hémochromatose. Ainsi pour Waldenström (445 bis), la D.H.L. est une dysprotéinémie due à une absence congénitale de la protéine se combinant au cuivre. Earl et coll. (117 bis) pensent aussi que le défaut de base dans la D.H.L. est un défaut de synthèse de la céruloplasmine à un taux normal. Le cuivre reste lié aux albumines parce que le plasma ne contient pas assez de ceruloplasmine. Mais les liaisons entre le cuivre et les albumines sont moins solides que celles entre le cuivre et la globuline spécifique. C'est la raison pour laquelle le cuivre se fixerait facilement sur les protéines du foie et du cerveau — en étant, par ailleurs, excrété par le rein.

La surcharge en cuivre ne fait aucun doute dans la D.H.L., malgré la constatation dans certains cas d'une hypocuprémie (il s'agit d'une hypocuprémie relative, seul le cuivre globulinique, enzymatique, étant abaissé, alors que le cuivre, lié aux autres protides, est augmenté). Comme le fait remarquer Denny-Brown (104), d'autres métaux lourds lèsent en même temps le foie et le cerveau, et « la similitude de ces désordres suggère que l'action du cuivre n'est pas sur un désordre d'enzymes dont le cuivre fait normalement partie, mais un déplacement par le cuivre en quelque autre ion physiologiquement important ». Cette conception nous paraît infi-

niment séduisante : parmi les enzymes en rapport tant avec le métabolisme des glucides qu'avec celui des protides et des lipides, un grand nombre sont des enzymes soufrés (Singer et Barron [814]) et le cuivre se fixant sur les radicaux—SH inhiberait l'action enzymatique (le BAL agirait en libérant ces radicaux—SH).

De même que l'aminoacidurie du syndrome de Fanconi trouverait son explication dans un déficit enzymatique de la partie proximale du tube contourné, de même l'aminoacidurie wilsonienne serait un témoin de ce déficit enzymatique qui altère si profondément le foie et le cerveau des wilsoniens. La surcharge en cuivre ferait sentir ses effets sur le rein, et vraisemblablement aussi sur le pancréas.

Il est certain en effet que le trouble du métabolisme cuprique n'est pas un trouble de l'excrétion : dans la D.H.L., la voie principale d'excrétion, la bile, fonctionne normalement.

Les rapports entre aminoacidurie et cuprurie ne sont pas encore complètement élucidés : contrairement à ce qu'avaient trouvé Porter (318) et Cumings (89), Bearn et Kunkel (27, 28) ont établi l'existence d'une relation directe entre l'aminoacidurie et la cuprurie des wilsoniens. Mattews, Milne et Bell (262) ont montré qu'une charge orale d'aminoacides augmentait la cuprurie, et Bearn et Kunkel (29) qu'un repas riche en protides avait un effet comparable. Notons d'ailleurs que Pasquier et Macheboeuf (801) ont démontré l'affinité du cuivre pour les aminoacides. Uzman (431) pense par contre que le cuivre urinaire est lié aux peptides spécifiques formés d'acides dicarboxyliques qu'il a isolés; pour lui, les complexes oligo-peptides-cuivre représenteraient la seule forme sous laquelle le cuivre passe du plasma dans le filtrat glomérulaire, d'où l'indépendance de la cuprurie et de l'aminoacidurie.

LE PROBLEME DE LA LOCALISATION DES LESIONS

La vulnérabilité du striatum a surtout été envisagée. L'atteinte élective de cette formation dans les syndromes par-

kinsoniens, les chorées, l'ictère nucléaire, les intoxications par le manganèse, l'oxyde et le sulfure de carbone, le bromure de méthyle a de tout temps frappé les auteurs. Brouwer (637) admettait une faiblesse ou une prédisposition congénitale, tandis que pour Kolisko (227), Runge (340) (cité par Bruckner [62]) Spielmeyer (383) et les Vogt, ce sont des particularités circulatoires régionales — mauvaise irrigation des corps striés par des vaisseaux terminaux étroits. Pour Rabiner, à côté d'une vulnérabilité physique possible existe une vulnérabilité chimique.

C'est en effet à des raisons chimiques qu'est due la localisation des lésions. Il convient d'ailleurs de remarquer, avec Van Bogaert (8), que dans la D.H.L., les lésions dépassent beaucoup la région des noyaux gris, et sont trop étendues pour qu'il s'agisse d'une maladie de système.

Pour Rinehart, Friedman et Greenberg (808), la vulnérabilité d'un tissu est sous la dépendance du rapport entre le métabolisme et la vascularisation de ce tissu. Or, la substance grise est plus vascularisée que la substance blanche, mais aussi plus active métaboliquement. Les systèmes enzymatiques cérébraux sont encore peu connus. Nous ne citerons que des recherches japonaises (Okinaka et coll. [797]) sur la teneur en cholinestérase de l'encéphale. L'étude du cerveau de 8 sujets morts d'affections diverses leur a montré d'extraordinaires différences entre la quantité de cholinestérase (exprimée en cm^3 de CO_2 par mgr. de tissu frais) des diverses formations.

— substance grise	4,7
— substance blanche	0,6
— noyau caudé	140,8
— putamen	195,7
— pallidum	30,7
— noyau amygdalien	21,3
— thalamus	10,3
— cortex cérébelleux	40,7

Rinehart et ses collaborateurs (808) ont étudié chez le singe l'effet de régimes déficients en thiamine. Les lésions cérébrales obtenues touchaient uniquement la substance grise, et avant tout les ganglions de la base et le tronc cérébral. Les plus importantes, les plus constantes étaient celles du corps strié, du globus pallidus et ensuite du locus niger. Histologiquement, on observait une importante démyélinisation, mais peu de cellules nobles étaient atteintes, tandis qu'il y avait déjà, malgré la brièveté de l'expérimentation, une prolifération gliale. Les lésions vasculaires étaient assez particulières : des capillaires dilatés, tortueux, avec prolifération endothéliale et formation de néovaisseaux.

Rapprochant ces constatations d'une phrase de l'étude histologique, par Gruner, d'une D.H.L. publiée récemment par Heuyer (183), « l'aspect est voisin de celui de la maladie de Wernicke », nous ne pouvons nous empêcher de penser que, malgré l'absence de preuve certaine, la localisation cérébrale du processus wilsonien est bien sous la dépendance de perturbations enzymatiques.

Un début de preuve a d'ailleurs été apporté par Erlsloh (647) : dans une maladie de Wilson peu évoluée, il trouve une diminution de la consommation cérébrale de sucre (3 mgr. pour 100 gr. et par minute la normale étant de 5,6 mgr. pour 100 gr. et par minute) en dépit d'un débit sanguin cérébral et d'une consommation en oxygène normaux. L'auteur rapproche des résultats de ceux obtenus dans la maladie de Wernicke, qui, on le sait, est une maladie par carence.

L'avenir montrera vraisemblablement au niveau du foie, des troubles enzymatiques susceptibles d'expliquer la constitution de la cirrhose, et peut-être au niveau du rein, une altération comparable de processus enzymatiques justifiant l'aminoacidurie.

TRAITEMENT

Jusqu'à ces dernières années, la D.H.L. était considérée comme une affection évoluant irrémédiablement vers la mort. Aucune des thérapeutiques proposées n'avait d'effet constant, ou même durable.

A cause du dysfonctionnement hépatique, on avait préconisé l'emploi des cholagogues, des extraits de foie, des vitamines, des facteurs lipotropes. Par analogie avec les cirrhoses banales, on avait donné des régimes hypercaloriques et hyperprotidiques. Mais si Homburger (186) a pu ainsi rapporter des résultats favorables, la plupart des essais furent décevants (72, 103).

Contre le syndrome extrapyramidal avaient été employés le datura, la scopolamine, la génoscopolamine et, plus récemment, les antiparkinsoniens de synthèse. Ces drogues ont bien, en général, une action favorable sur le tremblement et la rigidité, mais cet effet est très passager, et l'affection reprend rapidement son cours.

Certaines tentatives à visées pathogéniques ont été faites, vite abandonnées le plus souvent. Ainsi, Tobel (422) parce qu'il plaçait à l'origine de la D.H.L. un trouble de la régulation glycémique d'origine hépatique, essaya de corriger la glycorégulation de deux wilsoniens, avec des résultats favorables sur leur syndrome neurologique.

Aird (636) a proposé l'emploi du rouge trypan intra-veineux, pour réaliser un blocage réticulo-endothélial au niveau du foie et du cerveau afin que les toxines ou produits métaboliques à l'origine des troubles ne parviennent plus aux parenchymes.

Plus curieux et plus intéressant est le travail de Zelman et

Gilbert (478). Frappés par l'anoxie tissulaire observée dans leur cas de D.H.L. ils ont traité leur malade par le cytochrome C, le succinate de sodium (qui selon Szent Gyorgi participe aux processus d'oxydation) et les vitamines du groupe B. Le résultat fut rapide et excellent. En deux mois, la plupart des signes neurologiques, le purpura et les œdèmes diminuèrent ou disparurent. Mais le traitement dût être arrêté à cause de réactions allergiques les troubles réapparurent, la mort survint peu de temps après.

En somme, ces diverses thérapeutiques se sont toujours soldées par des échecs ou des résultats bien inférieurs à ceux obtenus actuellement par le B.A.L.

Le B.A.L.

Le B.A.L. est issu de recherches poursuivies en Grande-Bretagne par Peters et ses collaborateurs (840 à 845) pour obtenir une substance apte à lutter contre les gaz de combat à base d'arsenic.

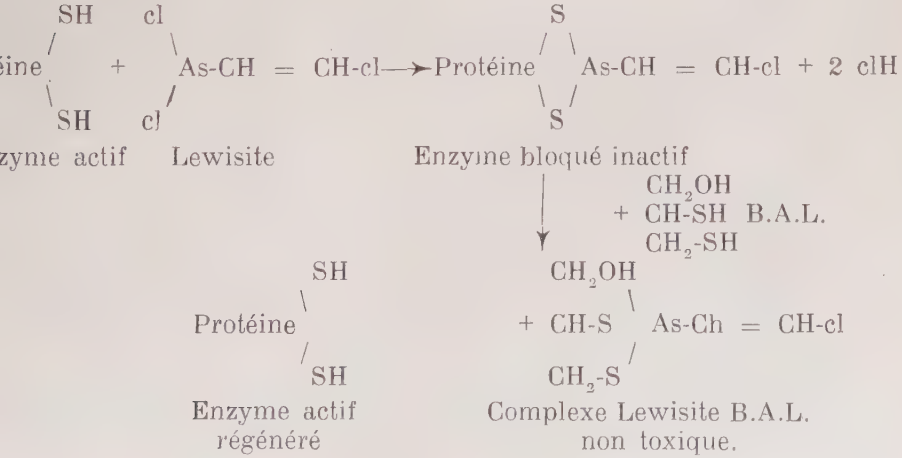
L'hypothèse de travail reposait sur une suggestion théorique d'Ehrlich (1909) : le chémorécepteur de l'arsenic dans les cellules est un groupement soufré. Autrement dit, l'arsenic se fixe sur les radicaux-SH des protéines cellulaires. Or, de nombreux enzymes contiennent ce groupement-SH le métal bloque leur activité enzymatique et, par suite, tout processus d'oxydations et d'échanges nutritifs. L'aboutissant en est la nécrose de la cellule et sa mort. Mais ce stade ultime met un certain temps pour survenir : au début, la combinaison enzyme soufré-métal est réversible, et, l'on peut déplacer le métal en le mettant en présence d'une substance avant plus d'affinité pour lui que pour le monothiol cellulaire. On connaissait déjà (Voegtlin, 1923) l'action protectrice du glutathion réduit et de l'acide thioglycollique contre les intoxications par les composés arsenicaux utilisés dans la trypanosomiase des mammifères. Au cours de très longues recherches, Peters expérimenta

toute une série de mono, di et trithiols organiques jouissant de la même propriété, à la recherche d'un corps peu toxique, ayant de fortes affinités pour l'arsenic et formant avec lui, une combinaison stable et éliminable sans dommage pour l'organisme.

Le 1-2-dithioglycérol ou 2-3-dimercaptopropanol synthétisé par Stoken en 1945 se révéla répondre à ces conditions. Il fut baptisé British-Anti-Lewisite, ou B.A.L., par les Américains poursuivant des recherches analogues à celles de Peters. Sa formule est :

C'est un liquide visqueux incolore, d'odeur désagréable. La solution huileuse est très stable ce qui permet la stérilisation de solutés injectables. Faiblement soluble dans l'eau, il est rapidement oxydé en solution aqueuse.

Son mode d'action s'exerce conformément à un mécanisme général dont l'expression type est son comportement avec le lewisite :



Ce schéma, emprunté à Debot (835) montre la libération de l'enzyme actif au cours de la dernière réaction, le complexe B.A.L.-lewisite étant plus stable que le complexe lewisite-enzyme. La nouvelle combinaison (B.A.L. + As) n'est presque plus toxique et est facilement éliminée.

On découvrit rapidement que l'avidité des deux fonctions SH du B.A.L. ne s'exerçait pas seulement vis-à-vis de l'arsenic, mais aussi de certains autres métalloïdes et de nombreux métaux lourds (Stocken, Thompson, Wittaker (843, 844), Barron (828 à 831). Le mercure, l'or, l'antimoine, l'argent, le bismuth, le cadmium, le cobalt, le nickel, se combinent ainsi au B.A.L. Pour le plomb, le thallium et le sélénium les résultats obtenus sont moins concordants.

Un corps voisin, le B.A.L.-Intrav., qui est le glucoside de 2-3-dimercaptopropanol de Daniellı (834) ayant été capable d'augmenter considérablement la cuprurie des animaux auxquels on l'injectait (Mac Cance et Widdowson [838], Mac Donald [830]), on démontra que le B.A.L. lui-même se combine avec le cuivre (Webb et Von Heyningen [846], Thompson et Whittaker (844), Mandelbrote et coll. [790]). Le composé ainsi formé s'élimine rapidement (élévation considérable de la cuprurie dans les deux heures qui suivent l'injection) et le cuivre est déplacé des tissus (appauvrissement en cuivre du foie après injections répétées chez le rat).

Les possibilités d'action du B.A.L., lors des intoxications par les métaux lourds en général, dépendent de deux facteurs :

L'intérêt thérapeutique du B.A.L. est fonction de la rapidité de son application. Il agit en effet en raison directe de la réversibilité de la combinaison (SH protéine + corps toxique). Ceci n'est pas pourtant un obstacle à son emploi dans une affection aussi chronique que la D.H.L. car les affections de ce type même les plus lentes ont toujours une part réversible, la « lésion biochimique » de Peters.

En deuxième lieu, l'efficacité du B.A.L., selon la nature des corps toxiques en jeu sera aussi fonction des caractères

toxicologiques de la combinaison formée. Si, par exemple, la combinaison B.A.L. + corps toxique est de nocivité égale ou supérieure à celle du composé intoxicant, il sera inutile ou dangereux d'utiliser le B.A.L. (c'est le cas pour le Marpharside-B.A.L., lorsque le B.A.L. n'est pas donné en quantité suffisante [Peters, Stoken]). Mais les composés formés avec la plupart des métaux lourds sont très stables et peu toxiques d'où l'utilisation du dimercaptopropanol non seulement dans les intoxications arsenicales, mais aussi dans les intoxications mercurielles, les intoxications par les sels d'or, le bismuth, le plomb, l'antimoine, dans l'hémosidérose (Cachera et coll. [832]) et dans la D.H.L.

Le B.A.L. possède une certaine toxicité par lui-même. Pour Barron (830) elle est due justement à son affinité pour les métaux lourds : le produit se combinant avec les ions métalliques formant le groupement prosthétique d'enzymes importants supprime leur activité enzymatique.

Mais les doses dangereuses pour l'homme sont bien supérieures aux doses thérapeutiques. Celles-ci, comprises entre trois et cinq milligrammes par kilo de poids, peuvent être administrées toutes les quatre heures sans conséquence fâcheuse. Les schémas thérapeutiques proposés par les différents auteurs sont assez variables, mais peuvent se résumer en cures d'attaques et cures d'entretien. Pour une cure d'attaque, des doses dégressives seront données pendant une dizaine de jours. Les injections, chacune de la quantité thérapeutique optima — trois à cinq milligrammes par kilogramme de poids —, seront faites toutes les six heures le premier jour; toutes les huit heures, les deux ou trois jours suivants; puis deux fois par jour. Au cours des traitements d'entretien, la dose utile ne sera administrée que deux à trois fois par semaine pendant d'assez longues périodes.

Les incidents provoqués par le B.A.L. sont d'ordre local et général.

Localement, les injections, si elles n'entraînent le plus

souvent qu'une gêne peu intense et fugace sont parfois très douloureuses, et provoquent des réactions inflammatoires pseudo-phlegmoneuses.

Aux doses usuelles de trois milligrammes par kilo de poids, des réactions générales surviennent assez fréquemment. Les principaux symptômes sont des lipothymies plus ou moins prononcées, des céphalées, une sensation de brûlure des lèvres, des yeux, de la gorge, des nausées, des vomissements, des crampes musculaires, une impression de constriction thoracique. Ils sont en général peu durables, et disparaissent en moins d'une heure. Il n'a pas été observé d'accident grave chez les wilsoniens ainsi traités. Signalons cependant une hématémèse dans un cas de Denny-Brown et Porter (103), des états d'excitation et une fois même, un véritable accès maniaque chez un malade de Boudin (52). Hornbostel (195) parle d'agranulocytose possible; Drew (300, 348) dut dans un cas arrêter le traitement devant l'apparition d'une leucopénie.

On a d'ailleurs noté, en dehors de la D.H.L., que ces signes d'intolérance sont en raison inverse de la gravité des intoxications.

Enfin, et contrairement à ce que l'on craignait (Thompson), l'emploi du B.A.L. ne semble pas à redouter chez les sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Mac Nyder a obtenu chez le chien des lésions hépatiques par des doses croissantes de B.A.L., tandis que Caméra et coll. ont aggravé par le B.A.L. des hépatites expérimentales dues au tétrachlorure de carbone. Mais Cameron, Burgess et Trenwith (833), chez des lapins dont le foie et le rein étaient expérimentalement lésés, n'ont constaté aucun effet toxique du produit sur le rein.. Janovics et Tako (837) ont même utilisé le dimercaptopropanol comme thérapeutique dans 21 cas d'hépatite diffuse avec de bons résultats, tant immédiats qu'éloignés ! Wildhirt (847), Hornbostel (195) ont eu des résultats analogues.

Nous avons relevé dans la littérature 42 observations de D.H.L. traitées par le B.A.L.

Cumings (89) (1951) a traité 4 adultes, 3 pseudosclérosés et 1 forme wilsonienne, avec 2 améliorations certaines, une amélioration purement subjective, un échec. Le B.A.L. était administré selon les modalités suivantes : 4 ml. d'une solution à 5 % 4 fois le premier jour, 2 fois les deux jours suivants, 1 fois les 3 derniers jours. La cure était répétée plusieurs fois, à 15 jours d'intervalle.

Le premier malade était un homme de 36 ans, chez lequel les troubles avaient débuté 3 ans auparavant. Tableau de pseudosclérose typique, avec insuffisance hépatique, anneau de Kayser-Fleischer, aminoacidurie et hypercuprurie. Il reçut 4 cures de B.A.L., d'ailleurs assez mal supportées. Lors de chacune d'elles, on nota une amélioration nette. Après la première, il pouvait de nouveau marcher un peu sans aide, ce qui lui était impossible auparavant. Après la seconde, il marchait encore mieux, et sa parole était plus claire; il ne pouvait encore manger seul. Lorsqu'il quitta l'hôpital, 8 mois après son admission, il était très amélioré, mais il ne semble pas que cette amélioration ait duré plus de 2 ou 3 mois.

Le deuxième malade présentait une pseudosclérose avec composante wilsonienne depuis 4 ans, lorsque le traitement fut entrepris. La première cure de B.A.L. améliora le faciès, le tremblement, la marche. Pour la première fois, depuis des mois, il put se nourrir seul et se raser lui-même. Deux autres cures maintinrent cet effet favorable qui persistait deux mois et demi après la dernière : il pouvait se suffire à lui-même, se promenant dans les rues, mangeant dans les restaurants. Son faciès restait figé, sa parole monotone, et un tremblement de repos persistait, assez important. Lui aussi avait un syndrome hépatique, une aminoacidurie, une hypercuprurie avec hypercuprémie. Comme pour le premier, l'administration de B.A.L. accrut, surtout pendant la première cure, l'hypercuprurie.

Le troisième patient, homme de 27 ans, était atteint depuis 5 ans lors du traitement : faciès grimaçant, troubles de la parole

et du caractère évoquaient la maladie de Wilson tandis qu'un important tremblement intentionnel y ajoutait une note pseudo-scléreuse. Anneau de Kayser-Fleischer présent, mais pas d'insuffisance hépatique décelable, pas d'aminoacidurie, cuprémie normale, cuprurie légère. Il reçut le même traitement que les premiers, mais on ne constata pas d'amélioration objective. Lui-même se prétendit un peu soulagé. Le B.A.L. ne modifia guère la cuprurie.

Le quatrième, femme de 21 ans, présentait depuis 6 ans des troubles de la parole et un tremblement. Anneau de Kayser-Fleischer, mais pas d'insuffisance hépatique ni de trouble du métabolisme du cuivre; aminoacidurie. Le B.A.L., qui ne modifia pas sa cuprurie, n'apporta aucune amélioration objective. Subjectivement, elle se dit améliorée, pouvant de nouveau s'habiller et manger seule.

Parallèlement, Porter (318) aux Etats-Unis, traite deux malades, dont les observations sont publiées à nouveau par Denny-Brown et Porter (103) en 1951. Sur ces 5 cas, 3 sont spectaculairement améliorés, les 2 autres le sont moins.

Obs. 1. — M. G., femme de 21 ans, dont les troubles avaient commencé en 1946, présente en 1949, une pseudosclérose typique, avec anneau de Kayser-Fleischer, altérations histologiques (mais non biologiques) du foie. Lors du début du traitement, tremblement et rigidité l'empêchaient de se lever et même de se tourner dans son lit sans aide, elle ne pouvait manger seule, sa parole était très difficile. Elle reçut en octobre 1949, tous les 5 jours, 4 injections de 2,5 mgr. de B.A.L. par kilo de poids, 4 fois en 24 heures. La cuprurie de base déjà élevée atteignait 7 fois son chiffre antérieur le jour même des injections, redescendant rapidement ensuite. Cliniquement, il n'y eut aucun effet immédiat, mais 15 à 20 jours plus tard, commença à se dessiner une amélioration remarquable. Deux mois après les premières injections, elle pouvait se lever seule, faire quelques pas et porter elle-même à la bouche ses aliments. En février 1950, encore améliorée, elle reçut trois nouvelles cures de B.A.L. de 24 heures. En mars, de nouveaux progrès étaient constatés : marche facile, possibilité de s'ha-

biller et de boutonner de gros boutons. En juin, puis en septembre, de légères aggravations motivent de nouvelles cures, et en décembre, elle peut enfin boire dans un verre. En janvier, mai et juillet 1951, de nouvelles cures aboutissent à un état stationnaire, avec disparition presque complète des signes neurologiques et possibilité de la plupart des actes usuels.

Obs. 2. — J. G., homme de 37 ans, malade depuis 1943, présenfait une pseudosclérose avec anneau de Kayser-Fleischer, cirrhose à la ponction du foie. Il reçut 7 cures de B.A.L., de février 1950 à avril 1951, avec des modalités un peu différentes des précédentes. Chaque cure fut suivie d'une amélioration notable, mais moins nette que dans le cas précédent et ne durant pas très longtemps.

Obs. 3. — A. G., homme de 42 ans, frère du précédent, malade depuis 1947, reçoit du B.A.L. en mars 1949. Il ne le supporte pas très bien, mais est considérablement amélioré jusqu'à la fin de l'année. Il perd alors le bénéfice de ses cures et de nouvelles injections sont faites en février et en mars, juillet et octobre 1950, avril et juin 1951. L'amélioration n'est que partielle, portant plus sur les signes neurologiques que sur le syndrome psychiatrique.

Obs. 4. — E. R., homme de 26 ans, commence en 1944, une maladie de Wilson. En mai 1949, une première injection de B.A.L. (4 mgr. par kilo de poids), bien supportée, n'a aucun effet, et les troubles progressent. Des épisodes intercurrents — abcès dentaire, cystite — empêchent de continuer le traitement. Aussi en juin 1950, l'état est-il très grave : le malade, semi-comateux, ne peut avaler. Il reçoit alors 3 grammes de B.A.L. en 8 jours. 4 jours plus tard, il sort de son coma et au bout d'une semaine, peut avaler. Après de nouvelles cures, en juin juillet et septembre, les progrès sont très nets. En janvier 1951, il peut marcher, courir, se nourrir, s'habiller seul et écrire lisiblement. De nouvelles séries d'injections ont été nécessaires depuis lors.

Obs. 5. — Enfin, le cinquième cas concerne un homme de 47 ans dont la pseudosclérose évoluait depuis 12 ans lorsqu'il reçut, en septembre 1949, du B.A.L. (3 séries de 24 heures). L'amélioration ne se manifeste qu'un mois plus tard, mais elle est substantielle,

et de nouvelles cures, en décembre 1949, en mars, avril et mai 1950 ont d'excellents résultats.

Denny-Brown et Porter (103) notent que, dans les 5 cas, l'anneau de Kayser-Fleischer serait devenu plus gris, plus transparent après traitement.

Mattew, Milne et Bells (262) 1952, ont traité 2 malades : 1 échec, une amélioration modérée.

Le premier est un garçon, malade depuis 1948. Il avait alors 11 ans. Présentant un syndrome wilsonien typique, avec anneau de Kayser-Fleischer, il reçoit du B.A.L. en mai 1951 : 2 ml. d'une solution à 5 %, 4 fois le premier jour, 2 fois les deuxième et troisième jours, 1 fois les 3 jours suivants. Aucun changement dans l'état du patient n'est observé et, en novembre 1951, il s'est encore aggravé. Pendant les cures, le taux de cuprurie n'avait que très légèrement augmenté.

La deuxième observation concerne une forme wilsonienne ayant débuté en 1948, à l'âge de 12 ans. Le malade reçut 3 séries de B.A.L., la première du type précédent, les autres consistant en 3 injections de 2 ml. pendant 2 jours. Après la première série se manifesta une légère amélioration, qui se maintient depuis lors. Le B.A.L. avait fortement augmenté l'excrétion du cuivre.

Streifler et Feldman (403) en janvier 1953, ont rapporté les résultats obtenus par des cures répétées de B.A.L. dans un cas de pseudosclérose, dont l'état était assez grave, au bout de 4 ans d'évolution, lorsque le traitement fut entrepris. Six séries de B.A.L. furent faites entre novembre 1951 et novembre 1952, chaque série comportant l'administration de 2,2 grammes (200 mgr. par jour, solution huileuse à 10 %). Les résultats furent excellents, tout à fait superposables aux meilleurs cas de Denny-Brown et Porter (102).

Schechter et Jones (350) ont présenté en avril 1953 l'observation d'un homme de 26 ans, atteint d'une D.H.L. typique Il reçut en mars 1952, 1,32 grammes de B.A.L. à raison de 2,5 mgr. par kilo de poids toutes les 4 heures, 1 jour sur 5, puis 2,5 mgr. par kilo, 2 fois par jour pendant 12 jours.

Céphalées, nausées, vomissements, marquèrent les injections. L'amélioration, limitée mais nette, ne devint évidente que 2 mois après les cures. Les variations habituelles de l'élimination du cuivre furent observées. Malheureusement, le sujet refusa une troisième cure et l'évolution a repris.

Bearn et Kunkel (27) (1953) disent sans plus de précision que dans 9 cas de D.H.L., le B.A.L. « dans tous les cas où il fut donné augmente la cuprurie et parfois amena quelque amélioration clinique ».

Sullivan, Martin et Mc Dowell (409) (1953) ont soigné deux filles jumelles, âgées de 35 ans, seules survivantes de la fratrie de Curran où sur 6 enfants, 5 étaient atteints de D.H.L. Bien que donné après plus de 20 ans d'évolution, le B.A.L. amena une amélioration substantielle: la première, qui était grabataire, avec des troubles sphinctériens, pouvait après 7 mois de traitement, se suffire à elle-même. La deuxième, après 2 mois d'un traitement de 10 jours, marchait mieux et les mouvements anormaux avaient diminué. Il n'est pas donné de détails sur les modalités du traitement.

En France, Heuyer (183) a fait une « tentative thérapeutique » chez une fille de 15 ans, malheureusement atteinte d'une forme évoluant rapidement. Le B.A.L., donné après 23 mois d'évolution, n'empêcha pas la mort de survenir le mois suivant.

Boudin et Pépin (51-54, 306) ont, en 1952, 1953 et 1954, rapporté les résultats obtenus grâce au B.A.L. dans 3 cas de D.H.L., avec 2 bons résultats et un échec presque total.

Leur première malade est une wilsonienne qui, lorsque fut commencé le traitement, ne pouvait ni manger, ni s'habiller sans aide; l'écriture était impossible, l'hypertonie intense, la marche difficile. Quelques jours seulement après une première série d'injections de B.A.L., en août 1951 (8 ml. d'une solution huileuse à 10 %, 4 fois le premier jour, 4 ml. en 2 fois les 2 jours suivants, 2 ml. en 1 fois pendant 3 jours), une amélioration devint perceptible. Certains effets toxiques furent notés : nausées, anorexie, ver-

tiges, excitation psychique, fièvre. Une deuxième série, faite en octobre 1951 amena une amélioration encore plus nette, transitoire comme la première. En décembre 1953, troisième cure, abrégée parce que très mal supportée. On changea alors le rythme des injections : 2 ml., deux puis trois fois par semaine, pendant 2 mois et demi (début 1952). L'amélioration apparut au bout d'un mois. D'autres cures furent alors faites, tous les mois, puis tous les trois mois, à chaque reprise évolutive. Le syndrome neurologique regressa à peu près complètement, la malade eut des activités normales pendant 2 ans, mais, au début de 1954, l'effet clinique tendait à s'épuiser et « l'état de la malade redevient peu à peu, malgré la continuation du traitement, ce qu'il était auparavant ».

Le deuxième, âgé de 26 ans, avait une maladresse motrice et des troubles caractériels depuis l'enfance. En 1948, s'installa une dyskinésie complexe, à prédominance pseudoscléreuse. Les déplétions cupriques successives provoquées par les cures de B.A.L. ont eu au début un effet indiscutable sur le tremblement et la dysarthrie. Par contre, les troubles psychiques et les épisodes comitiaux restèrent inchangés. Les dernières cures, malgré la persistance de décharges cupriques importantes, lors des injections de B.A.L., furent totalement inopérantes, et la mort survint après quatre ans d'évolution.

Le troisième, également pseudo-sclérose, présenta après les 3 premières cures de B.A.L. une amélioration notable du point de vue neurologique et psychique.

Hornbostel (195) (1954) a traité deux malades, avec un très bon résultat et un échec.

B. Q., femme de 33 ans, forme wilsonienne avec anneau de Kayser-Fleischer, semble-cataracte, perturbations hépatiques, aminoacidurie et troubles du métabolisme du cuivre, fut très améliorée, « la main a repris presque toutes ses possibilités ».

E. H., fille de 14 ans, forme portale d'une D.H.L. dont les signes extrapyramidaux n'apparurent qu'en 1952, de symptomatologie alors très typique, était en traitement depuis peu de temps, lors de la publication de Hornbostel. Aussi l'échec constaté n'est-il peut-être qu'apparent.

Dans les deux cas, le B.A.L. augmenta considérablement la cuprurie.

Cohen (83) traite selon le schéma de Denny-Brown un cas de D.H.L., évoluant depuis 3 ans. Le B.A.L. amène une amélioration modérée, ne durant pas.

Ladwig (233) rapporte l'observation suivante:

Homme de 29 ans, chez lequel un tremblement intermittent avait été découvert dès 1945. Le diagnostic hésite : hépatite virale, Basedow, affection psychiâtrique, car une hépatosplénomégalie était apparue en 1949. Le diagnostic n'est affirmé qu'en 1952 (tremblement intentionnel de pseudosclérose, anneau de Kayser-Fleischer, insuffisance hépatique modérée). En mai, le patient reçoit 2 fois par jour pendant 5 jours 1 ml. d'une solution de B.A.L. à 10 %, puis 1,5 ml. pendant 5 autres jours. Des nausées suivent chaque injection.

Une amélioration importante se manifeste bientôt : le sommeil n'est plus interrompu par le tremblement, de nombreuses activités redeviennent possibles. Le malade en particulier peut boire à une tasse. Mais, en août, le tremblement reprend. On refait une série de B.A.L. : 1 ml. de B.A.L. à 10 % 2 fois par jour pendant 3 jours, puis 1,5 ml. 2 fois par jour pendant 7 jours. L'amélioration est alors plus subjective qu'objective.

Uzman (431) fait 3 cures de B.A.L. (1 ml. d'une solution à 10 % 2 fois par jour pendant 20 jours à un mois d'intervalle à un malade de 14 ans, chez lequel les premiers symptômes étaient apparus deux ans auparavant. Anneau de Kayser-Fleischer. Il obtient une amélioration motrice considérable. Mais le foie augmente de volume.

Zimdahl et coll. (479) ont traité selon le schéma de Cumings 3 membres d'une même fratrie atteints respectivement depuis 5, 14 et 15 ans, d'une D.H.L. à évolution lente et à forme « pseudosclérose ». Le B.A.L. en cures répétées, amena une augmentation des possibilités motrices et une amélioration objective des troubles, sur lesquelles les auteurs ne donnent pas de détail. L'anneau de Kayser-Fleischer devint

plus clair. Le dimercaptopropanol provoqua après la plupart des injections des nausées, vertiges, parfois des vomissements et des troubles de la vue, une fois une hématémèse bénigne. L'insuffisance hépatique constatée avant le traitement, ne s'aggrava pas au cours de celui-ci.

Le malade de Palmer, Drew et Chenoweth (300), publié aussi par Scharenberg et Drew (348) était un jeune homme de 20 ans, présentant depuis l'âge de 18 ans une pseudosclérose, avec insuffisance hépatique et anneau de Kayser-Fleischer. Il reçut du B.A.L. en juin 1951 (1,6 ml. de la solution à 10 %, 4 fois par jour pendant 2 jours, puis 2 fois par jour pendant 8 jours). Il n'y eut pas d'amélioration objective. En août, il subit 10 nouvelles injections de 1,6 ml. de B.A.L. chacune. L'apparition d'une leucopénie fit arrêter le traitement, En octobre, 8 injections n'entraînèrent qu'une amélioration subjective. Au mois de janvier 1953, une nette aggravation, portant sur les symptômes hépatiques comme sur les symptômes neurologiques, fit pratiquer 10 autres injections. Elles n'empêchent pas la mort de survenir le 1er février 1953 par rupture œsophagienne.

Warnock (447, 448) a traité une forme portale pure de D.H.L. Il s'agit d'un enfant chez lequel, à l'âge de 3 ans, fut découverte une hépatomégalie isolée. Des phénomènes gastro-intestinaux émaillent l'enfance de ce sujet. En 1948 apparaît une ascite transitoire. On découvre alors un anneau de Kayser-Fleischer et une insuffisance hépatique biologique, mais il n'y a aucun signe nerveux. L'état digestif est amélioré par un régime hyperprotidique, hyperglucidique, vitaminé, mais les tests hépatiques restent perturbés, et une tendance aux hémorragies apparaît. Aussi fait-on des cures répétées de B.A.L., de mai 1949 à 1954 (tous les trois mois en 1953). Le B.A.L. administré de la façon suivante, 400 mgr. six fois le premier jour, 2 fois le deuxième, une fois les six jours suivants, est très bien supporté. Les signes d'insuffisance hépatique clinique et biologique ont régressé, les hémorragies ont disparu, et aucun

signe nerveux n'est présent. Hyperaminoacidurie et hypercuprurie.

Dans une revue générale écrite en 1953, Denny-Brown (105) dit avoir traité en tout 12 cas de D.H.L., avec de bons résultats. L'amélioration neurologique ne se produit que 2 ou 3 semaines après la cure, et disparaît, en l'absence de nouvelle cure, au bout de deux à huit mois. On note pendant l'administration de B.A.L. une recrudescence des symptômes. Parmi les cas récents se trouvent 4 jeunes malades à forme wilsonienne, dont l'insuffisance hépatique a particulièrement régressé au cours du traitement.

Cette rapide revue de la littérature montre tout l'intérêt du B.A.L. dans le traitement de la D.H.L.

Dans la majorité des cas publiés, l'administration du dimercaptopropanol a amené une amélioration objective des symptômes neurologiques présents, tantôt arrêt de l'évolution, tantôt régression plus ou moins importante, parfois très notable des troubles. Mais l'amélioration est toujours transitoire, et la maladie reprend son cours, au bout de un à trois mois, si de nouvelles cures, faites dès que les progrès enregistrés rétrogradent, ne viennent pas provoquer une nouvelle déplétion cuprique. Les nouvelles cures sont, du moins au début, tout aussi efficaces que la première. On peut ainsi, soit stabiliser le malade, soit même faire régresser les troubles au point de permettre une vie acceptable. Mais il serait prématuré de tirer des conclusions optimistes de ces résultats : le recul est encore trop faible pour apprécier les suites éloignées.

L'effet du B.A.L. est intimement lié à une mobilisation du cuivre tissulaire : ainsi s'explique l'hypercuprurie suivant immédiatement les injections, et atteignant de 2 à 7 fois le chiffre initial. L'hypercuprémie secondaire, habituelle, n'est pas constante (Hornbostel [195]). En fin de traitement, s'observe une baisse relative du taux du cuivre dans le sang et les urines, et sans doute aussi dans les tissus. Ainsi s'explique la diminution d'opacité et de couleur de l'anneau péricornéen

observée par Denny-Brown et Porter (103), par Zimdhal (479) (ce qui, avec les travaux de Newell et coll. (796), montrant que le B.A.L. enlève le cuivre intraoculaire expérimentalement introduit est une preuve supplémentaire de la nature cuprique de l'anneau), la régression de la semble-cataracte en fleur de tournesol notée par Hornbostel (195). Ainsi surtout s'explique le délai existant entre le traitement et ses résultats, délai qui correspond à une redistribution du cuivre dans l'organisme, avec mobilisation du cuivre tissulaire, et libération probable des enzymes inhibés par le métal. Scharenberg et Drew (348) ont d'ailleurs trouvé dans le foie et le cerveau une quantité de cuivre normale, et non exagérée, chez un wilsonien traité par le B.A.L.

Il faut de plus signaler que l'excrétion cuprique provoquée par le B.A.L. diffère de l'élimination du cuivre en excès donné expérimentalement à l'animal : contrairement à ce qui est noté dans ce dernier cas, toutes les voies d'excrétion ne contribuent pas à l'épuration de l'organisme : la voie intestinale, principale voie normale d'excrétion, ne reflète pas l'élimination cuprurique (Denny-Brown et Porter [103], Hornbostel [195]).

Mais il est impossible d'arrêter les apports de cuivre alimentaire, quotidiens, et de nouvelles cures de B.A.L. sont nécessaires pour débarrasser l'organisme des accumulations métalliques ultérieures.

Certains syndromes hépato-lenticulaires résistent à cette thérapeutique ; et le plus souvent, toujours peut-être, ce sont des cas dans lesquels les injections de B.A.L. n'ont pas entraîné d'hypercuprurie notable.

L'effet du B.A.L. sur le foie est moins clair que son action bénéfique sur les noyaux gris centraux. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que les injections de la drogue — du moins avec la posologie employée — n'aggravent pas l'insuffisance hépatique. Mais il a été noté aussi qu'une amélioration des fonctions hépatiques pouvait coïncider avec le traitement

(Cumings [89], Denny-Brown et Porter (102), Warnock [447], Boudin et Pépin [52], Hornbostel [195]), amélioration tantôt purement biologique, tantôt à la fois clinique et sérologique.

D'un point de vue dogmatique, il est important de constater que le B.A.L. n'amène aucune régression des syndromes extrapyramidaux en dehors de la D.H.L. : Cumings cite deux cas, celui d'un enfant et celui d'un adulte, présentant tous deux une dyskinésie, mais sans insuffisance hépatique ni anneau de Kayser-Fleischer. Turpin et coll. (823) ont fait des constatations analogues. Nous reviendrons plus loin sur ces faits.

Autres agents de mobilisation des métaux lourds.

Très récemment, on a essayé de débarrasser l'organisme wilsonien du cuivre qu'il contient en excès par d'autres produits que le B.A.L.

LES RESINES ECHANGEUSES D'IONS

Zimdhal et coll. (480) ont voulu freiner l'absorption intestinale de cuivre en donnant à leurs malades des résines susceptibles de se combiner au métal. Deux sujets atteints de D.H.L. reçurent ainsi 3 fois par jour pendant 15 jours 15 gr. d'une première résine (« sulphonate polystyrène sodium »). L'augmentation du cuivre fécal fut très nette, et, les malades ayant une alimentation normale, les bilans cupriques devinrent négatifs. Cependant, si, en plus de leur régime habituel, les sujets absorbent 3 gr. de cuivre per os, les bilans redeviennent positifs malgré la résine. Les auteurs soulignent à ce propos l'intérêt de donner aux wilsoniens un régime pauvre en cuivre.

Les mêmes effets sur le métabolisme du cuivre furent observés avec une autre résine (« carbo-résin »). Soumis à un régime régulier et absorbant cette résine, les malades s'améliorèrent nettement du point de vue clinique. Mais il semble que le cuivre devienne « résistant » à la résine, si celle-ci est don-

née de manière continue. Les auteurs conseillent donc d'administrer la résine par cures d'un mois, avec quinze jours de repos entre les cures.

LES COMPLEXONS

Zimdhal et coll. (480) viennent pour la première fois d'appliquer au traitement de la D.H.L. la propriété qu'ont certains corps — les complexons — de former avec les métaux lourds des composés très stables, les chélates.

Les complexons sont des composés organiques dérivés de l'acide amino-diacétique :

$$\begin{array}{l} \quad CH_2 - COOH \\ HN \\ \quad CH_2 - COOH \end{array}$$

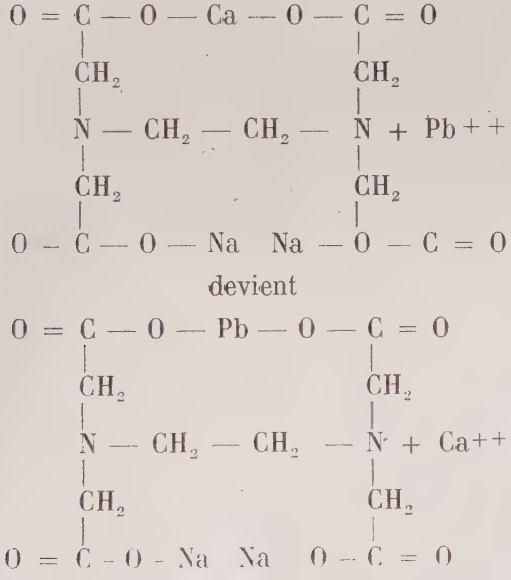
Le plus utilisé actuellement par les chimistes est le versène ou complexon III, qui est le sel sodique de l'acide éthyldiaminetetraacétique :

$$\begin{array}{lll} O = C - OH & & NO - C = O \\ \quad | & & \quad | \\ \quad CH_2 & & \quad CH_2 \\ \quad | & & \quad | \\ \quad N - CH_2 - CH_2 & & \quad N \\ \quad | & & \quad | \\ \quad CH_2 & & \quad CH_2 \\ \quad | & & \quad | \\ O = C - ONa & & NaO - C = O \end{array}$$

Ce corps est doué (Schwarzenbach et Ackerman) d'un pouvoir complexant considérable vis-à-vis de nombreux métaux bivalents et trivalents (Ba, Sr, Mg, Ca, Cu et surtout Pb). Mais le versène est inutilisable en clinique, soit sous forme d'acide, soit sous forme de sel sodique, à cause justement de son affinité pour le calcium. Le versène (EDTA) fixant le calcium, provoque rapidement son élimination, et des troubles par hypocalcémie surviennent. L'injection intraveineuse chez le lapin entraîne une tétanie et la mort (871). De même, une dose de 400 mgr. par kilo de poids administrée au rat par voie intrapéritonéale provoque en quelques minutes la mort de

l'animal. Et chez l'homme, une perfusion lente de versénate sodique entraîne une importante calciurie (875).

La chélation est une réaction chimique particulière dans laquelle l'agent chélatant se combine avec un métal pour former un composé extrêmement stable et dans lequel le métal est dissimulé parce que non ionisé, incapable de donner ses réactions usuelles. Mais la chélation dépend de l'affinité du corps pour les différents métaux, et un métal lourd prendra dans un chélate la place d'un métal plus léger. Ainsi, lorsque l'EDTA est combiné au calcium, il ne pourra prendre le magnésium ou le baryum, mais pourra encore se combiner au plomb :



Aussi le versénate de calcium (EDTA Ca) est-il utilisable « in vivo » contre les intoxications par les métaux lourds, sans faire courir au malade le risque d'une carence calcique. Les chélates ainsi formés sont nettement moins toxiques que les métaux ionisés (nickel, 70 fois; cuivre et beryllium, 4 fois) et, à cause de leur solubilité, sont rapidement éliminés par les reins.

Le versénate de calcium se présente comme un composé stable, sans odeur, hydrosoluble, ne s'accumulant en aucun organe ou tissu de l'organisme. Il est très rapidement excrété dans les urines : au bout de 24 heures, 90 à 95 % en sont éliminés (863, 875). Aux doses thérapeutiques, il n'est pas toxique pour l'homme (873). A doses fortes, cependant, il peut provoquer des troubles gastro-intestinaux (862).

Les auteurs américains (860, 861, 864, 866, 873, 874, 876, 862, 865) ont démontré la grande efficacité de l'EDTA Ca dans le saturnisme. Lorsque le versénate est injecté par voie veineuse à la dose de 2 gr. par jour la plomburie augmente de 10 à 40 fois, dès le premier jour du traitement. Lorsque la drogue est donnée « per os », l'excrétion de plomb est plus graduelle, n'atteignant son maximum que vers le troisième ou quatrième jour et les quantités excrétées sont toujours inférieures aux précédentes. Rodier, Mallet et Rodi (872) ont prouvé expérimentalement l'intérêt de l'EDTA Ca dans l'intoxication manganique, tandis que Robin et coll. (873) ont démontré sa valeur contre les intoxications expérimentales par le nickel, le cuivre, le cadmium, le plomb et le cobalt.

Dans la D.H.L. Zimdahl et coll. ont en premier lieu donné du versénate de calcium « per os », à raison de 40 mgr. par kilo de poids ,pendant 5 jours, puis à la dose de 60 mgr. par kilo et par jour, après 5 jours d'arrêt, pendant 5 jours encore. Ils n'ont observé aucun effet fâcheux, clinique ou biologique (surveillance des Ca, P, Na, K, hemogramme et urines). Un seul de leurs deux cas répondit par une légère hypercuprurie, apparue quelques jours après l'arrêt du traitement.

Dans un second temps, ils administrèrent le versénate par voie veineuse, à raison de 2 gr. par jour pendant 5 jours. Ils commencèrent, pour tâter la susceptibilité de leurs malades, d'injecter 1 ml. d'une solution à 20 % dilué dans 250 ml. de sérum glucosé. Au bout de 4 heures, devant l'absence de réaction fâcheuse, ils injectèrent en une heure 1 gr. du produit dilué dans 500 ml. de sérum glucosé isotonique, et recommen-

cèrent matin et soir pendant 5 jours. Après un arrêt de 5 jours, ils firent une nouvelle cure de même longueur. Chez leurs deux malades, ils constatèrent une augmentation nette de la cuprurie.

Ces premiers résultats paraissent encourageants, mais demandent à être confirmés. En effet, Byers et Maloof (862) dans un travail sur le traitement du saturnisme par les complexons chez l'enfant, signalent que, contrairement au plomb, le cuivre est dans l'organisme trop solidement fixé aux tissus pour en être arraché par l'EDTA Ca.

RECHERCHES PERSONNELLES

La présence dans le Service de clinique des Maladies Nerveuses et Mentales du Professeur Delmas-Marsalet, de plusieurs malades présentant des dégénérescences hépato-lenticulaires ou des syndromes extrapyramidaux d'autre nature, nous a permis d'effectuer quelques recherches personnelles.

Nos malades se classent ainsi :

— 2 cas de maladie de Wilson certaine;
— 1 pseudosclérose de Westphal-Strümpell indiscutable;
— 2 syndromes hépatolenticulaires;
— 3 affections ressemblant à la pseudosclérose;
— 7 syndromes extrapyramidaux ou à participation extrapyramidale, bien différents de la D.H.L.;

Nos recherches ont porté essentiellement sur :

— l'aminoacidurie de ces malades;
— les perturbations du cuivre dans leurs humeurs, spontanément et sous l'influence du B.A.L.;
— la valeur thérapeutique de celui-ci;

Nous avons envisagé aussi :

— la mobilisation du cuivre par le thiomalate de soude et l'hydrazide de l'acide isonicotinique;
— l'aminoacidurie, la cuprurie et la cuprémie de divers syndromes striés.

Enfin, nous nous sommes efforcés d'isoler la D.H.L., maladie métabolique bien définie, des syndromes hépatolenticulaires sans trouble biochimique caractéristique.

A. — TECHNIQUES

I. L'aminoacidurie.

APPRECIATION QUANTITATIVE GLOBALE

Seule la méthode de Van Slyke peut chiffrer de façon précise les quantités d'azote alpha aminé libre contenues dans les urines, mais il s'agit là d'une technique gazométrique, nécessitant une instrumentation et des manipulations complexes qui limitent son utilisation à quelques laboratoires spécialement équipés.

Aussi avons-nous utilisé la méthode titrimétrique de Sörensen, permettant une estimation approximative rapide des groupes aminés primaires. Elle repose sur l'action de l'aldéhyde formique, qui se combine aux groupes aminés. L'activité du groupe carboxyle se trouve alors démasquée, ce qui permet une titration en présence de phénolphtaléine, ou mieux, avec un pH mètre.

Réactifs nécessaires :

— formol commercial neutralisé par la soude diluée en présence de phénolphtaleine jusqu'à teinte rosée;

— phénolphtaléine à 1 %;

— soude N/10.

Technique :

On prépare d'abord un témoin en mélangeant :

— 20 ml. d'eau distillée bouillie et refroidie,

— 10 ml. de formol neutralisé,

— X gouttes de phénolphtaléine.

On ajoute alors de la soude décinormale jusqu'à teinte rouge franc, soit n ml. (en général n = 0,2 à 0,4 ml.).

Pour le dosage, on mélange :

— 20 ml. de l'urine à doser,

— X gouttes de phénolphtaléine.

On amène avec de la soude décinormale jusqu'à teinte rose pâle. On ajoute alors 10 ml. de formol neutralisé et on verse à la burette de la soude décinormale jusqu'à obtention de la même teinte rouge franc que le témoin.

Soit N le nombre de ml. de soude ajoutés à ce moment; N—n correspond à l'azote aminé dont la quantité exprimée en azote est donnée par la formule :

$$0{,}14\ (N—n)\ \text{en gr. p. } 1000.$$

Mais le point final du virage n'est pas net, et, de plus, la teinte propre de l'urine gêne pour apprécier la coloration finale. Aussi est-il préférable d'utiliser un pH mètre :

On amène à la neutralité l'urine à doser, puis on ajoute le formol et on calcule le nombre N de ml. de soude nécessaires pour revenir au pH initial.

Malgré cette amélioration, la méthode de Sörensen reste peu précise : elle fournit un résultat trop faible pour un grand nombre d'acides aminés (90 % pour la valine, l'alanine, la leucine, la proline, l'oxyproline, 80 % pour l'histine) et trop élevé pour l'arginine par exemple.

Denny-Brown et Porter (103) estiment cependant qu'elle donne une idée suffisamment précise de l'aminoacidurie considérable rencontrée dans la D.H.L.

Elle manque aussi de spécificité, puisque ne donnant pas uniquement le taux des aminoacides (ammoniaque). Enfin, elle n'est applicable que sur des urines très fraîches.

Aussi avons-nous régulièrement confronté les résultats obtenus avec ceux, semi-quantitatifs, obtenus par chromatographie unidimensionnelle : comparaison de l'urine à analyser avec une urine normale chromatographiée exactement dans les mêmes conditions.

DETERMINATION QUALITATIVE DES ACIDES AMINES URINAIRES PAR MICROCHROMATOGRAPHIE SUR PAPIER

L'identification chimique ou microbiologique des aminoacides est difficile et laborieuse, aussi l'application par Dent (707) aux liquides biologiques de la chromatographie de partage sur papier a-t-elle fait faire un progrès extrêmement important à la connaissance des aminoaciduries.

Le principe de la méthode est le suivant : la solubilité des aminoacides dans l'eau et les solvants organiques est différente pour chacun d'eux. Lorsqu'une phase aqueuse et une phase organique sont en présence, les acides aminés, soumis à l'influence des deux phases se comportent en fonction de leur coefficient de partage entre les deux phases en présence.

Le cellulose pure placée dans une atmosphère saturée d'eau absorbe environ 22 % d'eau. Consden, Gordon et Martin (705) ont considéré le papier filtre comme le support inerte d'une phase aqueuse stationnaire et ont expliqué les séparations observées comme le résultat d'un partage continuel des substances à séparer entre la phase aqueuse stationnaire et le solvant organique non miscible, coulant le long du papier. Les substances les plus solubles dans le solvant organique seront entraînées très loin, les substances les plus hydrosolubles resteront en arrière.

Ainsi une goutte de la solution aqueuse que l'on veut étudier, contenant une quantité adéquate d'aminoacides (20 à 30 microgrammes de chacun d'eux) (Macheboeuf, Cachin et Blass [717]) est déposée sur une feuille de papier-filtre. On la laisse évaporer ,puis on fait cheminer très lentement dans le papier la phase liquide organique non miscible à l'eau. Les aminoacides déposés sur le papier, près du point de départ du solvant, subissent ainsi simultanément l'influence de cette phase orga-

nique, qui tend à les entraîner, et l'influence de la phase aqueuse stationnaire, eau fixée par le papier, qui tend à les retenir. Et, en fin d'expérience, on retrouvera les acides aminés d'autant plus loin du point de départ que leur coefficient de partage sera plus favorable au solvant organique ou, inversement, d'autant plus près du point de départ que leur coefficient de partage sera plus favorable à l'eau. On appelle développement du chromatogramme la phase de l'essai au cours de laquelle le solvant coule le long du papier.

Lorsque le solvant organique a imbibé progressivement le papier sur une longueur suffisante, on arrête l'expérience en suspendant le papier dans une étuve à 80° C environ, pour chasser rapidement le solvant organique qui l'imbibe. Il reste alors à déterminer la position des aminoacides séparés. Ce temps de l'opération qui consiste à localiser et à rendre visible les taches — les spots — incolores d'aminoacides est la révélation. Ces taches peuvent être repérées par l'examen direct du chromatogramme en lumière de Wood, mais la révélation se fait le plus souvent par la ninhydrine qui, réagissant avec les aminoacides donne des produits colorés (du violet au jaune). On pulvérise donc sur le papier une petite quantité d'une solution à 0,2 % de ninhydrine dans le butanol, puis on fait sécher la feuille, soit dans une étuve à 80°, pendant quelques minutes, soit à la température ambiante, pendant 24 heures au moins (Dent).

L'emplacement des taches correspondant aux aminoacides est remarquablement constant, d'où leur identification .

On appelle Rf d'un aminoacide le rapport entre le trajet parcouru par le spot correspondant et le trajet total d'imbibition du solvant organique. En principe chaque aminoacide a un Rf qui est constant pour un solvant donné et qui lui est propre. On a donc espéré déterminer de façon standard les Rf de chaque acide. Mais l'expérience a rapidement montré que les Rf dépendaient de nombreux facteurs, qui ne sont pas

tous contrôlables, et dès 1948, Dent (708) écrivait : « on ne parle plus des Rf en tant que mesure ».

Lederer (716) (1951) a montré que pour obtenir des Rf reproductibles, il fallait prendre les précautions suivantes :

1° la température doit être constante, pendant le développement du chromatogramme. En effet, si la collidine est utilisée comme solvant, le Rf varie par exemple de 0,35 à 11°, à 0,88 à 25°. Les variations de température, au cours des 24 heures par exemple, sont moins dangereuses en pratique qu'on ne le croyait au début, les changements lents influent assez peu, mais des variations brutales peuvent effectivement considérablement modifier les Rf.

2° La durée de la chromatographie doit être constante.

3° Le papier doit être équilibré avec l'atmosphère du bac contenant le solvant pendant 24 heures avant le début de l'essai.

4° Il faut employer, non seulement la même marque de papier, mais le même lot de papier. Tous les papiers filtres ne se prêtent pas à la chromatographie. Le plus connu est le papier anglais Whatman n° 1, employé par presque tous les auteurs. Le papier Whatman n° 4 est plus rapide, mais les taches sont moins nettes. Le papier Durieux 122, conseillé par Macheboeuf et coll. (717) s'est montré, à l'usage, être assez peu satisfaisant. Nous-même avons pu le comparer au Whatman n° 1 et constater la supériorité de ce dernier. Pour Lederer (716), le papier Arches 302 serait excellent.

5° Chaque chromatogramme doit contenir une substance témoin de Rf entre 0,2 et 0,8. Si le Rf de cette substance diffère des chiffres précédemment établis de plus de 0,02, l'essai est à éliminer.

6° Certains solvants sont susceptibles de subir des changements chimiques. Par exemple, estérification du butanol dans le mélange butanol-acide acétique. Le solvant doit alors être conservé trois jours à la température de l'essai avant d'être utilisé.

7° Les variations du pH du milieu et les sels minéraux présents dans le mélange étudié troublent les Rf. En effet, les sels minéraux cheminent à l'état d'ions et troublent le cheminement des aminoacides.

8° Enfin, des substances dont le Rf diffère de moins de 10 %, ne peuvent être séparés.

Ainsi, la mesure du Rf ne permet pas, par elle-même, de déterminer à quel acide aminé correspond telle tache d'un chromatogramme.

Diverses méthodes doivent donc être employées pour l'identification des spots :

1° Méthode des témoins externes : on effectue exactement dans les mêmes conditions la chromatographie du mélange à étudier et d'un mélange connu d'aminoacides. Si l'emplacement des taches à déterminer et celui des aminoacides connus coïncide, il est probable qu'il s'agit des mêmes corps. Cette méthode n'est pas absolument fidèle : le liquide biologique étudié n'a pas, en dehors des aminoacides, la même composition que le liquide témoin, celui-ci n'étant qu'une solution aqueuse d'acides aminés. Le pH, la présence de sels, peuvent faire varier les Rf.

2° Aussi avons-nous préféré la méthode des témoins internes; un acide aminé connu est introduit en proportions convenables dans le mélange étudié. On voit si cette addition augmente l'intensité relative de la tache dont on veut déterminer la nature.

3° Enfin, les aminoacides donnant avec la ninhydrine des composés de couleur différente, l'identification des taches est parfois facilitée par leur couleur : jaune pour la proline, orangée pour l'oxyproline, gris pourpre pour la tyrosine, bleu violet pour la phénylalanine, bleue pour l'histidine, violette pour la plupart des autres (Macheboeuf et coll.).

Mais un mélange complexe d'aminoacides ne peut être analysé pratiquement que par une chromatographie bidimensionnelle. Le développement du chromatogramme avec un pre-

mier solvant (première dimension) étale les aminoacides le long d'une bande. Un deuxième développement avec un solvant différent du premier, fait dans une direction perpendiculaire, éloigne les aminoacides de la bande déjà obtenue, en fonction de leur coefficient de partage pour le deuxième solvant. Ainsi, peuvent être séparés, si leurs Rf sont assez différents dans ce deuxième solvant, des aminoacides formant une tache commune en chromatographie unidimensionnelle, parce que leurs Rf étaient trop voisins dans le premier solvant. Et « les spots de tous les acides du mélange étudié, seront répartis sur la feuille de papier en se localisant chacun en un point dont les coordonnées orthogonales sont l'une fonction du Rf pour le premier solvant et l'autre fonction du Rf pour le deuxième solvant ».

On peut également identifier certains aminoacides en effectuant sur le chromatogramme la réaction permettant de le déterminer chimiquement : même développement du chromatogramme et révélation non plus avec la ninhydrine, mais avec un réactif plus spécifique.

Il est ainsi possible d'identifier rapidement les acides aminés suivants (M. Jutisz, « Techniques de Laboratoire », de J. Loiseleur, Masson 1954) :

1° **Histidine et tyrosine.**

On utilise le réactif de Pauly :

— solution (a) : acide sulfanilique à 0,5 % dans Hcl normal,

— solution (b) : nitrite de sodium à 5 %,

— solution (c) : carbonate de sodium à 10 %.

Dans le couvercle d'une boîte de Pétri, on mélange extemporairement 10 ml. de la solution (a), 5 ml. de la solution (b), puis 10 ml. de la solution (c). On plonge rapidement la bande de papier à révéler dans ce mélange, sans l'y laisser. La révélation est instantanée. La tyrosine et l'histidine apparaissent en rouge sur fond jaune orange.

2° **Tryptophane par le réactif d'Ehrlich.**

Réactif : 0,5 gm de paradiméthylbenzaldehyde dans 100 ml d'alcool à 95° contenant 2 ml. d'acide sulfurique pur.

Le tryptophane apparaît sous forme d'une tache violette quelques heures après pulvérisation du réactif sur le chromatogramme.

3° **Proline et oxyproline par le réactif à l'isatine.**

Réactif : 0,1 mg d'isatine dans 50 ml. de butanol contenant 5 % d'acide acétique pur (le réactif est stable).

Tremper rapidement le chromatogramme dans le réactif, ou pulvériser ce dernier. Après chauffage à 100°, la proline apparaît comme une tache bleu intense, l'oxyproline bleu pâle sur fond jaune.

Nous avons, en pratique, suivi les directives générales données par Dent (707, 708, 709), Boulanger et Biserte (700), Macheboeuf, Cachin et Blass (717). Nous avons effectué des chromatographies ascendantes (Williams et Kirby [721]) uni et bidimensionnelles avec les solvants usuels : phénol ammoniacal, butanol acétique et collidine-lutidine.

a) Phénol ammoniacal saturé d'eau. — Le phénol fondu au bain-marie est transvasé dans une ampoule à décanter, contenant un volume d'eau égal au tiers du volume du phénol. On agite, puis on laisse décanter jusqu'au lendemain, dans la pièce où l'on réalise les chromatographies. La phase inférieure constitue le solvant. La phase surnageante séparée par décantation est de l'eau saturée de phénol. Elle est placée, après adjonction d'ammoniaque concentrée (0,3 %) et de cyanure de potassium (0,1 gr. p. 1000) au fond du bac à chromatographie, dont elle assurera la saturation en eau.

b) Butanol acétique saturé d'eau. — On mélange 125 ml. de n-butanol avec 125 ml. d'eau et 30 ml. d'acide acétique pur. On agite, puis on laisse reposer deux jours ou trois

dans la pièce à chromatographies. La phase supérieure est le solvant, la phase inférieure, eau saturée de butanol, sert à régler la teneur en eau de l'atmosphère.

c) Collidine-lutidine-eau. — On mélange à volumes égaux de la collidine et de la lutidine (Ets Thousard et Matignon). La couche supérieure est le solvant, la phase inférieure a la même destination que précédemment.

La méthode de routine pour l'analyse d'une urine a été la suivante :

1° Elimination des protéines urinaires : 2 ml. d'urine sont additionnés de 10 volumes d'alcool à 96°. Après agitation et séjour de 10 minutes à la glacière, on centrifuge. Le liquide surnageant, parfaitement clair et désalbuminé, est directement utilisé pour la chromatographie.

2° Chromatographie unidimensionnnelle dans la collidine, permettant d'une part d'apprécier l'aminoacidurie globale et de choisir le volume à prendre par la suite et d'autre part, en développant avec divers réactifs de déceler la présence d'acides particuliers (histidine, tyrosine, tryptophane...). Pour cela une quantité standard de 15 microlitres d'urine (ou du moins la quantité correspondant à ces 15 microlitres après déprotéinisation) était déposée en plusieurs endroits de la feuille papier, sur une ligne de départ située à 3 centimètres du bord inférieur de la feuille. Plusieurs chromatogrammes étaient ainsi utilisables pour les usages ci-dessus envisagés.

3° Chromatographie bidimensionnelle dans le mélange collidine-lutidine (première dimension), puis dans le butanol acétique (deuxième dimension). Il était effectué dans des conditions aussi identiques que possible (même stock de papier, même cuve, même durée de développement) une analyse chromatographique :

a) de l'urine à étudier,

b) de la même urine mais contenant un ou plusieurs témoins internes,

c) d'un mélange connu d'acides aminés.

Pour cela, une quantité d'urine déterminée par la chromatographie à une dimension était déposée à un angle de la feuille de papier, à 3 centimètres de chacun de ses bords, et, après séchage, était traitée, ainsi que le mélange témoin, par l'eau oxygénée à 110 volumes (2 microgouttes déposées sur la tache initiale) pour oxyder la cystine en acide cystéique et la méthionine en méthionine sulfoxyde. Après développement suffisant (18 heures en moyenne), séchage, puis chromatographie dans le deuxième solvant, dans une direction perpendiculaire. Le front du solvant se traduit souvent par une bande brunâtre, d'impuretés, qui risquerait de gêner le développement de la deuxième dimension. Aussi cette bande était-elle coupée, sans préjudice pour les aminoacides qui ne migrent jamais aussi vite qu'elle.

4° Chromatographie bidimensionnelle après hydrolyse chlorhydrique, pour éliminer les taches dues aux peptides (les peptides présents dans le mélange migrent comme les acides aminés, et, comme eux, sont révélés par la ninhydrine).

Pour cela, l'urine désalbuminée était évaporée, reprise par 2 ml. d'eau, hydrolysée par une quantité égale d'Hcl 6N pendant 24 heures à l'étuve à 100°. L'hydrolysat était dilué dans de l'eau distillée et évaporé sous vide à plusieurs reprises, pour éliminer l'acide, et finalement utilisé pour la chromatographie.

Tous les chromatogrammes étaient révélés par pulvérisation sur le papier bien sec d'une solution de ninhydrine à 0,2 % dans le butanol saturé d'eau et la lecture faite 24 et 48 heures après séchage à la température de la pièce.

Remarques.

La présence d'albumine dans l'urine de la plupart de nos malades rendait une déprotéinisation nécessaire. Celle que nous avons employée, parce qu'elle n'apporte pas de sels

minéraux, nous paraît être la plus adaptée à la chromatographie.

La présence de sels minéraux dans les urines constitue un obstacle à la chromatographie très diversement apprécié. Si leur taux est très élevé, ils se traduisent (Lederer [716]) sur le papier par une plaque opalescente, due à une surcharge en eau, au niveau de l'acide, et une tache jaune à l'endroit de la base. D'autre part, ils modifient les Rf et empêchent un partage satisfaisant (Davis, Meder et Morton [706]). Aussi a-t-on proposé pour les enlever un passage préalable des urines sur des résines échangeuses d'ions, mais ce traitement préalable, d'une part fait disparaître ou diminuer certains acides retenus par les résines, d'autre part, enlève à la chromatographie sur papier la simplicité qui est l'un de ses grands avantages.

Nous avons appliqué à l'urine la technique simple proposée par Macheboeuf, Cachin et Blass (717) pour éliminer les sels et les protéines du sérum.

L'urine déprotéinée par l'alcool est évaporée complètement. « Le résidu qui contient amino-acides, sels, sucres, pigments et diverses autres substances, est traité à quatre reprises par 4 ml. d'un liquide obtenu en mélangeant 100 ml. d'acétone pur et 1 ml. d'une solution aqueuse 10 N de Hcl. L'acétone acide doit rester chaque fois en contact avec l'extrait sec pendant 3 heures environ; il dissout les aminoacides, mais laisse la majeure partie des sels et toutes les impuretés gênantes. Les solutions acétoniques sont rassemblées dans un petit ballon de 20 ml.; on chasse le solvant et l'acide chlorhydrique par distillation sous vide ». Le résidu sec est finalement dissous dans un volume d'eau correspondant au volume intitial d'urines, soit 2 ml. Une quantité aliquote est utilisée pour la chromatographie.

Cette méthode, simple, nous a rendu de grands services pour l'étude de certaines urines riches en sels. Elle a cependant deux inconvénients : sa longueur, car plusieurs distillations sont nécessaires pour chasser l'acide de façon satisfai-

sante, et l'acidité, même après des distillations répétées, de la solution finale.

Aussi, pensons-nous que :

1° En chromatographie unidimensionnelle, méthode grossière, de dépistage, qui doit donc être rapide, l'urine peut être utilisée sans aucune précaution.

2° En chromatographie bidimensionnelle, méthode qui doit être beaucoup plus rigoureuse, puisqu'aboutissant à l'identification des acides aminés, une déprotéinisation est toujours nécessaire, mais la technique de dessalage de Machebœuf doit être réservée aux urines très riches en sels minéraux.

Il est habituel d'utiliser pour les chromatographies bidimensionnelles les deux systèmes : phénol et collidine-lutidine, respectivement comme première et deuxième dimension.

Or, l'emploi du phénol nous a paru difficile : entre nos mains, même des phénols très purs, s'oxydaient très vite : un bain était utilisable pour deux développements au plus. Après quoi, l'oxydation du phénol donnait un front brun très étendu, et une coloration de fond gênante.

Aussi avons-nous été rapidement amenés à utiliser pour la première dimension le mélange collidine-lutidine, et pour la deuxième dimension le butanol acétique. Le résultat est sans doute moins brillant qu'avec le système précédent : les spots sont moins dispersés, donc l'identification de certains aminoacides plus délicate. Mais la meilleure conservation de ces solvants entraîne un gain de temps et de matériel considérable, et nous estimons que ce bénéfice compense largement les quelques artifices nécessaires à la séparation de spots douteux.

Alors que nos recherches étaient presque terminées, nous avons eu connaissance du travail de C. Giddey (La chromatographie sur papier des acides aminés urinaires et sanguins. Schweiz Med. Wschr. 1952, 83, 1-12). La chromatographie, en milieu tamponné, telle que cet auteur la pratique, nous paraît

extrêmement intéressante, et semble remplacer avantageusement les techniques de dessalage usuelles.

Nous avons d'autre part pu utiliser la méthode de Grassmann et Hannig combinant, avec l'appareil Elphor V, la chromatographie et l'électrophorèse (Grassmann (W), Hannig (K.) und Knedel (M.); Uber ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier; Deut. Med. Wschr. 1951, 76, 333-336. Grassmann (W.) und Hannig (K) : Trennung von Stoffgemischen auf Filtrierpapier durch Ablenkung im elektrischen Feld. Hoppe Seyler Zsch. Physiol. Chem. 1953, 292, 32-50).

Principe de la méthode :

On fait passer dans une feuille de papier filtre un courant lent d'une solution tampon et on fait affluer d'une manière continue et avec une vitesse constante en un endroit déterminé, le mélange à séparer. Si on applique perpendiculairement à la direction du courant liquidien un champ électrique constant, les particules chargées électriquement seront déviées, migrant soit en direction de l'anode soit en direction de la cathode. Les fractions isolées après traversée du papier filtre quittent le papier en des endroits différents du bord inférieur de la feuille et peuvent donc être recueillies séparément.

Séparation d'acides aminés.

L'utilisation de tampons différents permet soit de séparer en trois fractions, basique, acide et neutre, les acides aminés urinaires, soit d'obtenir une séparation élective des acides aminés basiques, acides ou neutres.

Pour la séparation globale, on emploie une solution tampon acide acétique-acétate de pH 3,9 et de concentration ionique o,o^5. L'acide aspartique migre le plus vers l'anode, l'acide glutamique migre moins, les acides aminés neutres descendent sans être déviés, tandis que les basiques migrent vers la cathode (figure).

Pour la séparation des divers acides aminés neutres, on emploie une solution d'acide acétique de concentration ionique 1. Le glycocolle migre le plus vers l'anode, l'oxyproline migre très peu vers l'anode (figure).

Acides aminés totaux (Elphor V).

La séparation des acides basiques s'effectue à l'aide d'un tampon au borate de pH 10,5 et de concentration ionique 0,04.

L'Elphor V nous paraît un moyen précieux pour l'étude d'urines très riches en acides aminés, comme cela est le cas dans la D.H.L. Dans un second temps, en effet, après une première séparation des aminoacides en trois groupes, une chromatographie bidimensionnelle banale permet d'isoler avec plus de certitude les acides d'un mélange relativement limité.

Acides aminés neutres (Elphor V).

II. Mesures de la cuprémie et de la cuprurie.

Nous avons dosé le cuivre sérique et urinaire par la méthode colorimétrique de Lachiver et Leloup (in Loiseleur. Techniques de Laboratoire. Masson, 1947) utilisant la dithizone, et par le diéthyldithiocarbamate.

DOSAGES PAR LA DITHIZONE

La diphénylthiocarbazone ou dithizone, donne, avec un certain nombre d'ions métalliques des composés colorés, solu-

bles dans le tétrachlorure de carbone (Fischer et Leopold [1934]).

Ces dithizonates ont des stabilités variant avec le pH. Ainsi, les dithizonates de Au+++, Pt++++, Ag+, Hg++, Sn++, Bi+++ et Cu++ sont stables en milieu acide, ceux de Zn++, Ni++, Co++, Pb++, Cd++, stables en milieu alcalin.

L'ion Cu++ donne en solution acide avec la dithizone un complexe coloré en rouge violet, et en milieu alcalin, un complexe coloré en brun. La teinte violette est plus sensible car elle renferme une quantité de dithizone double de la combinaison marron (2 D pour 1 Cu++).

Le cuivre est déplacé de sa solution acide par extractions répétées avec la dithizone en solution tétrachlorique. Cependant, l'extraction étant d'autant plus lente que le pH est plus acide, il convient d'opérer entre pH 3 et 3,4. L'extraction est alors rapide, mais une partie du zinc contenue dans la solution aqueuse peut être extraite et gêner le dosage. Ce dithizonate de zinc étant instable à pH_2, on fera repasser le Zn++ en solution aqueuse par agitation du mélange des dithizonates avec une solution d'Hcl 0,01 N.

Les autres ions gênants, Au+++, Pt++++, Pb++, Ag+, Hg++, Sn++ et Bi+++ se rencontrent rarement dans les milieux biologiques, sauf au cours de traitement par le mercure, l'or ou le bismuth.

La solution du complexe cuivre-dithizone est ensuite débarrassée de l'excès de dithizone par lavage avec une solution aqueuse diluée d'ammoniaque.

Enfin, la teinte violette de la solution de dithizonate de cuivre est mesurée au moyen d'un photomètre. Cette solution suit la loi de Lambert-Beer, le maximum d'absorption étant localisé à 5.100 A.

En pratique, nous avons suivi à la lettre la technique de Lachiver et Leloup. Nous renvoyons donc à leur travail pour les détails de la méthode.

Nous avons utilisé successivement et avec une satisfaction croissante, le photocolorimètre de Dognon et le spectrophotomètre Unicam.

Avec le photocolomètre, nous avons employé une cuve de 1 cm. sur 1 cm. et l'écran vert. La courbe obtenue est presque une droite pour les faibles concentrations de cuivre.

Avec le spectrophotomètre, par contre, tous les points obtenus sont sur une droite. Celle-ci ne passe pas par l'origine. Les mesures ont été faites avec une longueur d'onde de 510 λ et une fente de 0,2 dans les cuves de 1 cm. sur 1 cm.

Critiques.

Cette méthode à la dithizone est extrèmement sensible, mais cette sensibilité même ne nous a pas paru, en pratique, être un avantage. Elle demande en effet, pour avoir une signification, des précautions qui sortent du domaine courant. Même les nettoyages les plus consciencieux de la verrerie et du matériel employé, ne mettent pas à l'abri de souillures faussant les résultats. Ainsi toute une série de nos dosages fut inutilisable uniquement parce que nous avions changé les becs Bunsen utilisés pour la minéralisation, et que les nouveaux becs, neufs, projetaient du cuivre dans l'atmosphère de la hotte.

D'autre part, cette technique est très longue, difficilement réalisable pour des dosages en série : longueur de préparation des réactifs (dithizone en particulier), longueur du dosage lui-même.

Aussi, avons-nous essayé, et définitivement adopté, des méthodes utilisant le diethyldithiocarbamate, qui se sont montrées très simples, très rapides et, finalement, plus fidèles que la précédente.

DOSAGES PAR LE DIETHYLDITHIOCARBAMATE

(Snell et Snell. Colorimetric methods of analysis. D. Van Nostrand, 1949.)

Principe.

Le diethyldithiocarbamate de soude en solution aqueuse donne avec le cuivre une coloration ou un précipité jaune ou brun en milieu peu acide ou ammoniacal, c'est-à-dire entre pH 5,7 à 9,2. Cette coloration, d'apparition instantanée, est stable une heure en solution aqueuse, stable plusieurs heures dans les solvants organiques.

En effet, le composé coloré est complètement soluble dans le tétrachlorure de carbone, l'amylol, l'acétate d'amyle, l'éther, le bromobenzène. Il suit la loi de Beer jusqu'à une concentration de six gammas par centimètre cube. La limite de sensibilité est de dix gammas au litre. On peut doser de dix à cent gammas à trois gammas près.

De nombreux ions métalliques risquent de fausser le dosage, donnant avec le carbamate des composés colorés ou, souvent, des précipités. Mais ils sont en pratique peu gênants. Ainsi le citrate précipite le fer, et de nombreux métaux passent dans le tetrachlorure sans coloration : Zn, Cl. Hg, Al, Pb, Sb, Sn.

Réactifs.

— Solution aqueuse de diethyldithiocarbamate à 0,5 %. Cette solution se conserve une semaine environ, au froid et à l'abri de la lumière. Elle s'oxyde peu à peu en donnant un trouble blanc.

Solution saturée de citrate de soude.

Solution saturée de pyrophosphate de soude.

- Acide sulfurique R.P. concentré.

Acide chlorhydrique 6 N.

Acide trichloracétique à 20 %.

Eau oxygénée à 110 volumes.

— Ammoniaque concentrée.
— Eau distillée.
— Tétrachlorure de de carbone.

Tous les réactifs doivent naturellement être exempts de cuivre.

Techniques de dosage.

1° Destruction de la matière organique. — Pour le sang, une digestion chlorhydrique-trichloracétique suffit, mais pour l'urine, une minéralisation par l'acide sulfurique est absolument nécessaire.

a) Sang.

Mettre dans un tube à essai 2 ml. de sérum.

Ajouter 1 ml. d'Hcl 6 N. Agiter fortement, laisser reposer 10 minutes.

Ajouter 1 ml. d'acide trichloracétique à 20 %. Agiter. Laisser reposer 10 minutes.

Pour filtrer (les filtres Durieux, filtration lente, nous ont paru ne pas contenir du tout de cuivre).

Laver le filtre 2 fois avec 2 ml. d'acide trichloracétique à 10 % (75 % seulement du cuivre passaient dans le filtrat, tandis qu'après lavage pratiquement tout le cuivre est séparé des protéines).

4 ml. du filtrat, correspondant à 1 ml. de sérum.

b) Urines.

Placer dans un microkjeldhal 2 ml. d'urine. Ajouter 2 ml. d'acide sulfurique concentré. Chauffer lentement jusqu'à évaporation complète de l'eau (l'acide remonte alors le long des parois du ballon).

Ajouter goutte à goutte, en évitant les projections, de l'eau oxygénée à 110 volumes, en plusieurs fois jusqu'à décoloration complète du mélange. 1 à 2 ml. d'H_2O_2 sont en général nécessaires.

Evaporer l'eau oxygénée à feu nu.

Un blanc est préparé, pour le sang comme pour l'urine, dans les mêmes conditions, en remplaçant le liquide organique par 2 ml. d'eau bidistillée.

2° Protocole du dosage. — **a**) pour le sang, 4 ml. du filtrat sont amenés à un pH convenable par 1 ml. d'ammoniaque 2 : 1.

b) Pour l'urine, il faut pour arriver à un pH voisin de 8, 4 à 6 ml. d'ammoniaque concentrée, ajoutés prudemment au liquide de destruction préalablement dilué ; celui-ci correspond à 2 ml. d'urines.

Puis à chaque tube, ou à chaque ballon, sont ajoutés 1 ml. de solution saturée de pyrophosphate et 1 ml. de solution saturée de citrate. Après agitation, on laisse reposer 10 minutes.

Enfin, le contenu du tube du ballon est transvasé quantitativement dans une ampoule à décanter.

Ajouter 1 ml. de la solution de diethyldithiocarbamate.

Agiter.

Extraire par 4 ml. de tétrachlorure de carbone, et mesurer rapidement l'intensité de la coloration au spectrophotomètre à λ 440.

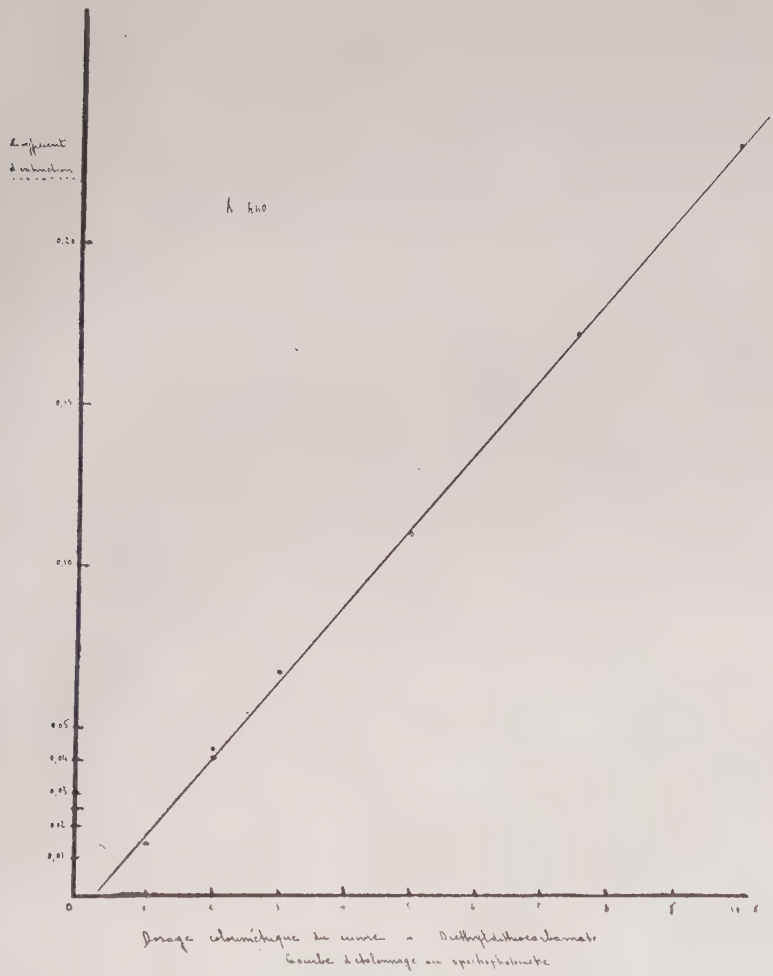
Courbes d'étalonnage.

Elles sont obtenues à partir d'une solution mère de cuivre préparée comme lors de la technique à la dithizone, les quantités choisies étant traitées comme les solutions à doser.

CUIVRE TOTAL ET CUIVRE GLOBULINIQUE DU SERUM

La mesure du taux de ceruloplasmine paraît précieuse pour confirmer un diagnostic de D.H.L. Mais en pratique, ce dosage est difficile : la méthode chimique d'isolement par précipitations fractionnées employée par Holmberg et Laurell nécessite de grandes quantités de sérum ; la méthode immunochimique de Scheinberg et Gitlin n'est pas à la portée de tous

les laboratoires, non plus que le dosage enzymatique de Béarn et Kunkel ; et la mesure spectrophotométrique de Scheinberg et Gitlin n'est pas fidèle.



Dosage colorimétrique du cuivre — Diéthyldithiocarbamate
Courbe d'étalonnage au spectrophotomètre

Mais il est très facile, au contraire, d'estimer approximativement le cuivre globulinique du sérum, en dosant le cuivre précipité avec les globulines par le sulfate d'ammonium à

demi-saturation, comme l'ont proposé Turpin, Jérome et Mme Schmitt-Jubeau.

La précipitation des protides sériques par le sulfate d'ammonium (Hofmeister) a été très étudiée. Nous ne citerons que la thèse de Mlle Martin (Bordeaux, 1944), inspirée par le professeur F. Tayeau, dont nous résumons les conclusions : la courbe de précipitation des protéines du sérum en fonction de la concentration saline montre qu'il existe bien au voisinage de la demi-saturation en sulfate d'ammonium un palier qui sépare deux fractions protéidiques, du moins pour le sérum de cheval, car pour l'homme ce palier n'est pas net. Les deux fractions « globulines » et « albumines » définies selon Hofmeister sont hétérogènes : les globulines contiennent des albumines et les albumines des globulines. Mais « faute de mieux cette méthode reste néanmoins la plus utilisée en clinique ». Nous ne nous sentons donc pas le droit d'identifier les globulines ainsi obtenues et la ceruloplasmine.

Toutefois, malgré son imprécision théorique, la méthode au sulfate d'ammonium donne des résultats approchés fort intéressants en pratique. Aussi l'avons-nous employée.

Nous avons d'abord étudié par électrophorèse sur papier la composition du précipité préalablement dialysé, obtenu par le sulfate d'ammonium à demi-saturation. Comme Turpin et ses collaborateurs, nous avons pu voir que la séparation était assez satisfaisante, et que la bande essentielle du protéinogramme correspondait bien aux globulines.

Nous avons ensuite dosé dans un certain nombre de sérums le cuivre sérique total et le « cuivre globulinique ».

Technique.

4 ml. de sérum frais sont additionnés de 4 ml. de sulfate d'ammonium saturé neutralisé. Sérum et sulfate ont préalablement séjourné à la glacière, et le mélange est, après agitation, immédiatement remis au froid. Après repos d'un quart d'heure, pendant lequel les tubes sont agités plusieurs fois, on

centrifuge à 6.000 tours-minutes, jusqu'à clarification du liquide surnageant, en évitant autant que possible l'échauffement de la centrifugeuse.

Le liquide surnageant est rejeté, et le précipité dissous dans une petite quantité de sérum physiologique. On complète le volume à 4 ml., pour effectuer en double le dosage du cuivre contenu dans cette solution globulinique, par la méthode au diethyldithiocarbamate. Le protocole du dosage est alors exactement le même que pour le sang, le zéro étant fait non à partir d'eau bidistillée, mais de sulfate d'ammonium à demi-saturation.

B. — RÉSULTATS

Observation 1.

Claude Rac... présente, en 1948, une angine banale. Il est alors âgé de 20 ans. A la suite de cette angine, il fait une néphrite œdémateuse qui régresse rapidement et ne laisse pas de séquelle. Dans les mois suivants, sa famille remarque un changement dans son comportement, changement essentiellement traduit par une bradykinésie et une certaine bradypsychie. Il est alors examiné par un neurologiste qui pense à un début de syndrome parkinsonien, mais les traitements donnés n'amènent aucune amélioration.

Au début de 1949, le professeur Bergouignan, appelé en consultation, constate, en plus de la bradykinésie et de la bradypsychie, une hypertonie généralisée prédominant légèrement à droite et un spasme facial intermittent. L'examen complet montre en outre une splénomégalie et une diminution du volume du foie. Le diagnostic de maladie de Wilson est alors porté, bientôt confirmé par un examen ophtalmologique qui montre la présence d'un anneau vert péricornéen de Kayser-Fleischer typique.

Claude R... n'a jamais été malade auparavant. L'étude de ses ascendants et collatéraux est entièrement négative : aucune affection neurologique ni digestive, aucun cancer ne sont retrouvés. Il a un seul frère, vivant et qui, à l'examen clinique ne présente aucun signe clinique de la série wilsonienne.

Durant l'année 1949, différents traitements hépato-protecteurs sont entrepris. Ils n'enrayent aucunement l'évolution de l'affection qui se poursuit, rapide, et au mois de décembre, le malade, très hypertonique, est en proie à des spasmes et à des crises de contracture qui rendent sa parole souvent inintelligible, et l'empêchent de s'alimenter seul.

Il est hospitalisé le 20 janvier 1950. On note à ce moment là :

Aspect général. — La face est figée par un rictus auquel

participent les muscles du cou, entraînant une asymétrie du visage et de la bouche. L'hypertonie fixe les lèvres, lorsque le malade parle, et la parole est ainsi à peu près inintelligible. On observe un pleurer spasmodique assez fréquent.

Les membres supérieurs présentent un tremblement de grande amplitude, surtout intentionnel — la main guidée se cabre —. De plus les mains sont en attitude vicieuse, le pouce en hyperflexion s'enfonçant dans la paume. Sur un fond de contracture permanente, surviennent des spasmes paroxystiques entraînant aussi une torsion des avant-bras.

Examen neurologique. — Le malade présente une hypertonie énorme, diffuse, intéressant l'extrémité céphalique, le tronc, les muscles périrachidiens. Aux membres, elle prédomine à droite, et est nettement de type extrapyramidal.

Les réflexes tendineux sont vifs dans leur ensemble, le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés. La sensibilité objective n'est pas troublée.

Examen somatique. — Le malade, anorexique, présente des alternatives de diarrhée et de constipation. Le foie, non palpable, est très petit à la percussion. La rate est largement percutable. Les autres appareils sont normaux. Il n'y a ni ascite, ni ictère.

Le 25 janvier, on pratique sous anesthésie locale, une laparotomie exploratrice; on est frappé par le volume extrêmement réduit du foie, de couleur rouge foncé, et qui présente une cirrhose à grosses nodosités. Un nodule est prélevé pour examen. L'intervention est bien supportée.

Le traitement hépatoprotecteur entrepris dès le début est continué (extraits hépatiques, facteurs lipotropes, vitamines B, C, E et K) et des injections de curarisants de synthèse y sont ajoutés. Elles amènent une amélioration temporaire, mais en mars, les crises de contracture redeviennent fréquentes. L'hypertonie, qui auparavant, était surtout marquée à droite, prédomine maintenant à gauche.

On tente une cure de B.A.L., mais on doit s'arrêter dès la troisième injection : le malade choqué, vomissant, lipothymique, douloureux, refuse la suite du traitement.

L'évolution se poursuit très lente.

Au mois de mai 1952, on ne note pas grand changement de

l'état général. L'hypertonie bucho-pharyngée est intense; au repos, le faciès est figé, tout effort de mimique entraîne un rictus transversal, la parole est inintelligible et le malade s'exprime uniquement par un abaissement des paupières. Les membres supérieurs sont en flexion forcée et adduction extrême, le poignet droit étant lui aussi en hyperflexion, les ongles s'enfonçant dans la paume de la main. Les membres inférieurs sont, à droite, en adduction forcée avec enroulement des pieds en dedans, à gauche en flexion avec une tendance moindre à l'enroulement. Il n'y a aucun signe pyramidal.

Tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs existe un tremblement à prédominance distale. On note quelques troubles discrets de l'humeur et du caractère.

En juin 1952, sont notés les premiers troubles de la crase sanguine : hémorragies dentaires et hématomes aux points d'injections.

L'état général s'aggrave peu à peu, des surinfections apparaissent, mais jugulées par les antibiotiques — abcès dentaires, escharres infectées. L'alimentation devient de plus en plus difficile.

A la fin de l'année 1952, le malade est complètement fixé par des rétractions musculo-tendineuses qui, peu à peu, ont succédé à l'hypertonie : membres supérieurs en flexion-adduction, membre inférieur droit en demi-flexion, membre inférieur gauche en flexion forcée. Il présente des escharres multiples au talon, au genou, au coude et surtout une vaste escharre sacrée, allant d'un trochanter à l'autre. La fièvre est continuelle, irrégulière, à grandes oscillations.

Et c'est en pleine septicopyoémie, à une phase extrêmement avancée de l'affection, qu'une nouvelle tentative de traitement par le B.A.L. est entreprise. Le 9 février 1953, le malade reçoit, à 6 heures d'intervalle, 4 injections de 2 ml. de la solution de B.A.L. Delalande, soit 800 mgr. dans les 24 heures, et le 10 février, 2 injections, soit 400 mgr. Aucun effet fâcheux immédiat n'est noté, mais l'état général est tellement précaire que l'on n'ose continuer et le malade meurt le 11 février.

Les examens complémentaires suivants ont été pratiqués :

Juillet 1949 : sang : thymol test, 41 unités Vernes; test de

Hanger + + ; taux de prothrombine, 76 %; cholestérol, 1,58 gr./litre: urée, 0,39; hémoglobine, 90 %; hématies, 4.320.000; leucocytes, 8.400; formule leucocytaire normale; réactions de Hecht, Meinicke et Kahn négatives; vitesse de sédimentation, 3 mm. dans la première heure; réaction de Vernes à la résorcine, 19 unités Vernes.

Liquide céphalo-rachidien : albumine, 0,20; glucose, 0,74; lymphocytes, 0,4; Meinicke négatif; benjoin colloïdal, 00000000001 10000.

Février 1950 : Radiographie de l'hypocondre gauche : la rate l'occupe entièrement, sa partie inférieure descend à deux travers de doigts au-dessus de la crête iliaque.

Urographie intra-veineuse : fonctionnement rénal normal.

Janvier 1951 : Thymol test, 4 unités Vernes, pas de floculation; test de Hanger + + ; test de Gros, 1,3; test de Wunderly, 1,3; test de Kunkel, 66; réaction de Weltmann, bande nettement allongée; protides totaux, 62 gr./litre; sérine, 31; rapport S/G, 1; lipides totaux, 6,34 gr.; cholestérol total, 1,72; cholestérol libre, 1,18; rapport cholestérol E/T, 0,3; bilirubine, 26 mgr.; cholinestérase, 4,2; numération et formule hémoleucocytaire, G.R. 4.280.000; G.B., 8.800; formule normale.

Octobre 1951 : Thymol test, 16 unités Vernes, pas de floculation; test de Hanger + + ; test de Gros, 1,0; test de Wunderly, 8; test de Kunkel, 128 unités Vernes; bande de Weltmann nettement allongée; protides totaux, 79 gr./litre; sérine, 34,8; globulines, 44,2; rapport S/G, 0,7; lipides totaux, 7,20 gr.; cholestérol total, 1,50 gr.; bilirubine, 26 mgr.; glycémie, 0,95; calcémie, 99 mgr.; chlore total, 2,60 gr.; chlore plasmatique, 3,20 gr.; chlore globulaire, 1,64 gr.; hématocrite, 0,51.

Dans les urines : albumine : 0,16; présence d'urobiline, nombreuses hématies; pas de cylindre.

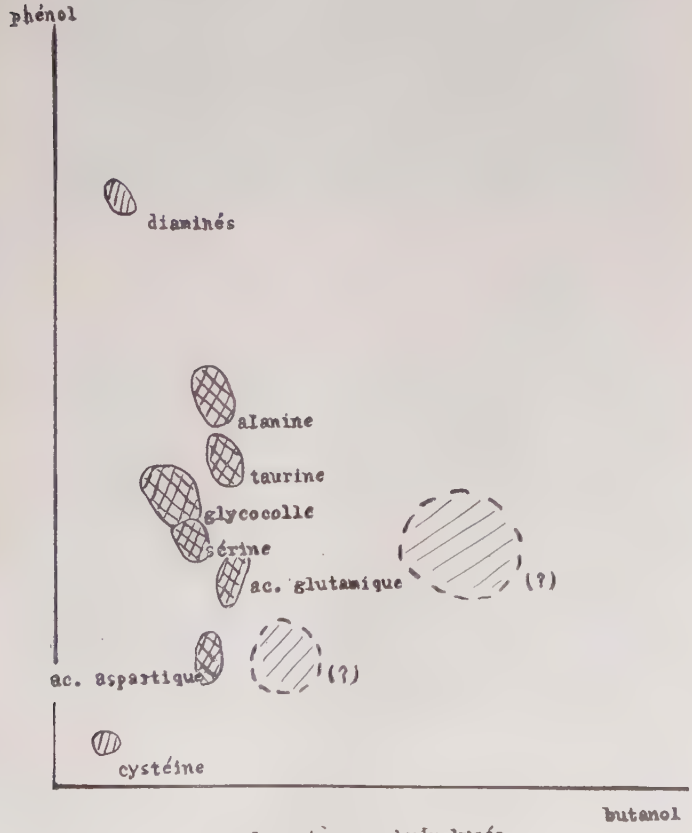
Février 1953 : Electrophorèse des protides sériques : protides totaux: 57 gr./litre; rapport S/G, 0,77; albumine, 24,80 gr./litre; alpha-1-globulines, 2,68 gr./litre; alpha-2-globulines, 3,96 gr./litre; bêta-globulines, 5,95 gr./litre; gamma-globulines, 19,50 gr./litre.

Thymol test, 21 unités Vernes; test de Gros, 0,8 ml.; bilirubine, 27 mg./litre; potassium, 0,18; sodium, 3,34; fer sérique, 195 gammas %.

DOSAGE DE CUIVRE EN GAMMAS %.

	Sang	Urines
8 février 1953, avant B.A.L.	185	65
9 février 1953, 1er jour de B.A.L.	200	210
10 février 1953, 2e jour de B.A.L.	255	235

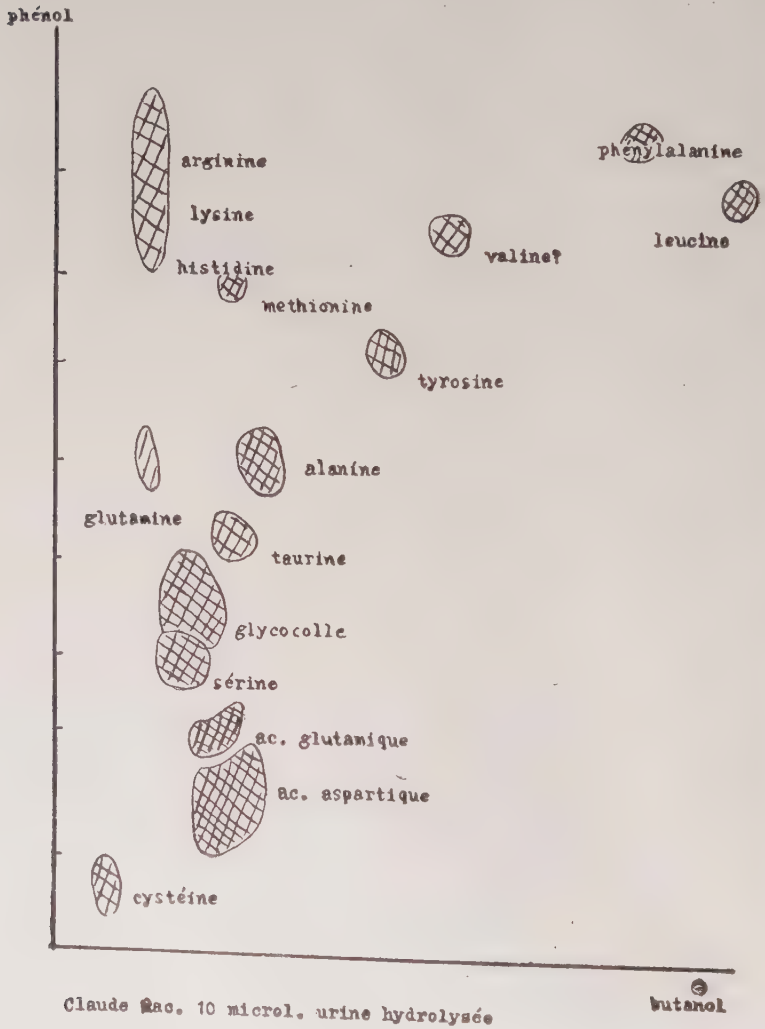
Aminoacidurie : les résultats des chromatogrammes à deux dimensions effectuées à cette époque sont schématisées dans les



Claude Rac. 5 microl. urine non hydrolysée

tableaux ci-après. La faible coloration de certains spots empêchait en effet toute photographie directe.

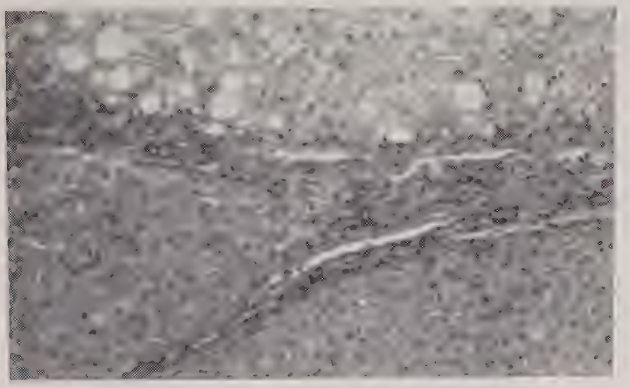
Biopsie du foie, chirurgicale, janvier 1951. Compte rendu :



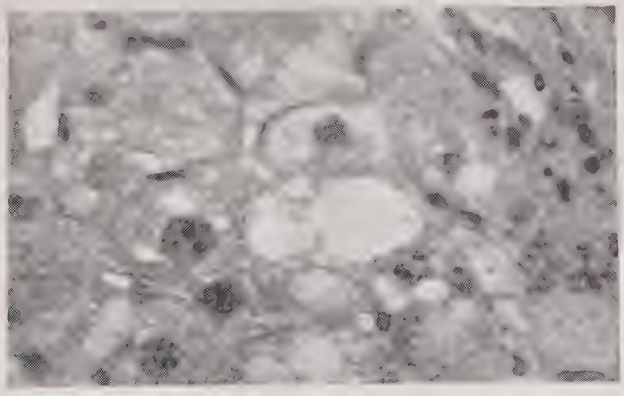
Dr. J. Carles.

Fragment de parenchyme hépatique qui apparaît divisé en pseudolobules par des travées conjonctives. Ces pseudolobules sont de taille et de forme extrêmement variables, et les travées

conjonctives sont, en général, assez grêles, s'élargissant par places, en particulier au niveau des angles de jonction des lobules, pour former des espaces triangulaires ou quadrangulaires relativement vastes. Ces espaces conjonctifs sont formés d'un tissu relativement lâche, où on remarque des néovaisseaux, des néocanalicules biliaires, et une forte infiltration cellulaire, due à des cellules fixes et surtout à des lymphocytes.



Travée fibreuse séparant deux pseudo-lobules, l'un normal, l'autre en dégénérescence graisseuse.

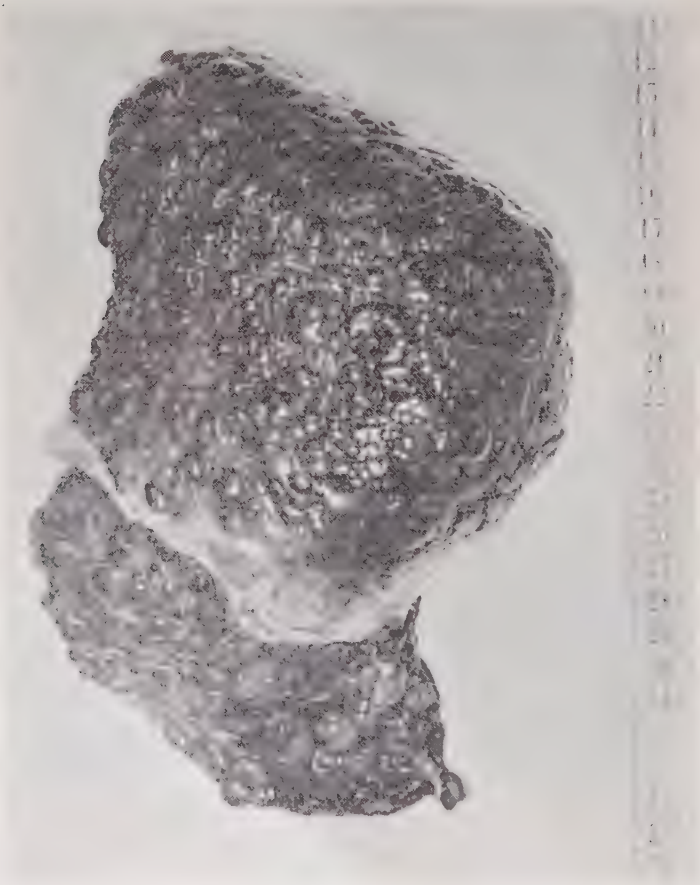


Cellules hépatiques dégénérées.

Les cellules hépatiques elles-mêmes ont le plus souvent conservé une morphologie et une disposition normales. Par places,

cependant, elles apparaissent beaucoup plus volumineuses, avec de gros noyaux et un cytoplasme vacuolaire. Ces altérations ne sont pas isolées mais affectent en général des territoires assez étendus, de sorte qu'on trouve des plages pratiquement saines à côté de plages très altérées. Au niveau des unes comme des autres, il n'existe pas d'hyperplasie de la trame collagène, ni des cellules de Kupfer.

En résumé, la coexistence chez un jeune homme d'un syndrome du corps strié, d'une cirrhose à grosses nodosités et d'un



Aspect macroscopique du foie.

cercle vert péricornéen de Kayser-Fleischer permet d'affirmer le diagnostic de dégénérescence hépato-lenticulaire sporadique. Cliniquement, est réalisé un tableau wilsonien typique, avec comme seules particularités, des crises paroxystiques de contracture et les attitudes vicieuses terminales. L'insuffisance hépatique, latente cliniquement, est modérée biologiquement, et, fait particulier, ce reflet sérologique de la cirrhose semble fixé alors que l'évolution se précipite, entraînant la mort en quatre ans. L'atteinte du foie ne semble pas directement responsable de l'évolution fatale. L'aminoacidurie était massive, 16 acides aminés ont pu être isolés par chromatographie, le glycocolle, les acides glutamique et aspartique, l'alanine, constituaient les spots les plus importants. Les chromatogrammes faits à partir d'urine non hydrolysée, montraient deux taches dont les Rf ne correspondaient à aucun acide. L'urine hydrolysée ne les donnait plus, et, par contre, contenait beaucoup plus d'acide aspartique et glutamique. Nous pensons qu'il s'agit là de peptides urinaires analogues à ceux décrits par Uzman et Hood. L'hypercuprémie et l'hypercuprie augmentaient sous l'influence du B.A.L.

Ce cas ne peut être considéré comme un échec du B.A.L. : traitement trop timide la première fois, trop tardif la seconde fois.

N.-B. — L'étude histologique de ce cas n'est pas terminée. La cirrhose wilsonienne était typique (photographie) et les corps striés présentaient à l'œil nu, un aspect vermoulu.

Observation 2.

Germaine Sau..., 31 ans, avait depuis un temps qu'elle ne peut préciser un tremblement discret, mais ce tremblement ne l'inquiète qu'en juillet 1952, car après une période de surmenage (fin de l'année scolaire, moment des examens pour cette institutrice), il augmente beaucoup. Localisé aux mains, prédominant à gauche, il a déjà ses caractères définitifs. La parole de la malade est normale, elle n'éprouve aucune sensation de raideur au niveau de ses membres et n'est pas gênée pour écrire. En octobre 1952, elle reprend sa classe. Les troubles de l'écriture ne commencent qu'en novembre : elle écrit encore correctement au tableau, mais non avec une plume. En janvier 1953, les troubles

augmentent brusquement d'intensité, et elle consulte pour la première fois un médecin. Celui-ci porte le diagnostic de syndrome parkinsonien et prescrit de l'artane. Même avec une dose de quatre comprimés et demi par jour, aucune amélioration n'est constatée. Le tremblement est intense, l'écriture tout à fait impossible, elle ne peut s'habiller seule. La parole change, devient sourde, monotone. Les jambes commencent à trembler en mars 1953. Ces symptômes s'aggravant toujours, elle consulte le professeur Bergouignan qui la fait hospitaliser le 8 avril 1953.

Antécédents. — L'étude de ses antécédents est fructueuse : non que des oreillons, une rougeole, une bronchopneumonie de l'enfance aient grand intérêt, mais à 15 ans, elle a fait une scarlatine avec complication rénale (albuminurie-œdèmes), et surtout a présenté pendant la seule année 1942, 7 ictères fébriles, avec douleurs de l'hypocondre droit, décoloration des matières, et dont la durée allait de 8 jours à 3 mois. Elle ne peut malheureusement nous fournir d'autres renseignements sur ces jaunisses. Par ailleurs, aucun trouble digestif n'est relevé.

En 1950 enfin, elle fait un avortement, après trois mois de grossesse. On parle de carence hormonale.

La famille de son père ne présente aucune affection digestive ou neurologique.

Sa mère, par contre, avait un tremblement analogue au sien, nous dit-elle, apparu vers l'âge de 20 ans, mais n'ayant guère progressé par la suite. Il était sensible aux anti-parkinsoniens. Ce n'est pas cette maladie nerveuse qui a d'ailleurs entraîné la mort, à 40 ans, mais un cancer génital. Sa grand-mère maternelle ne présentait rien d'anormal, mais son grand-père paternel fit, vers l'âge de 68 ans, un ictus, à la suite duquel s'installa un hemi-parkinson. Des deux frères de ce grand-père, l'un est bien portant, l'autre répond à un questionnaire que nous lui avons adressé : « Depuis quatre ans, le côté droit, bras et jambes, est atteint d'un tremblement qui a débuté par une douleur du bras droit ».

La malade a un frère, apparemment exempt de tout symptôme hépato-strié. Nous verrons pourtant qu'il a une aminoacidurie anormale.

Examen le 8 avril 1953. — Le faciès est figé, mais sans gri-

mace ni rictus involontaire. Germaine S... sourit facilement d'un sourire un peu niais, mais en rapport avec son état psychique. Sa mimique est dans l'ensemble très épanouie. La parole est très lente, d'une monotonie relative. Elle a cependant perdu un peu l'accentuation du langage. Il n'y a pas de gêne à la déglutition.

Le tremblement, assez global, prédomine aux extrémités. Il est plus marqué à gauche. C'est une danse de tous les doigts avec des secousses plus fortes, réalisant des mouvements de flexion-extension par décharges sur un fond de tremblement menu, vibratoire, d'ailleurs inconstant. Il n'a pas de caractère parkinsonien. Il est intentionnel, disparaissant au repos et dès que l'on dérive l'attention de la malade. Il augmente avec l'émotion, les efforts pour ne pas trembler, le maintien d'une attitude de bras sans appui, mais l'épreuve du doigt sur le nez est à peu près correcte; il n'y a pas d'oppositionisme lors de l'épreuve de la main guidée.

Le tremblement est très discret au niveau des membres inférieurs.

Il existe une rigidité de type extrapyramidal, avec signe de la roue dentée, petite augmentation des réflexes de posture, mais cette hypertonie est irrégulière et variable dans le temps et selon l'état de relâchement. Il n'y a nulle part de déficit moteur. Les réflexes tendineux sont globalement vifs, mais les cutanés plantaires se font en flexion.

La démarche paraît instable, avec des embardées brusques et sans balancement des bras.

Bien entendu, le reste de l'examen neurologique est négatif.

Le psychisme de la malade est très particulier : elle présente une certaine euphorie, et un puérilisme étonnant. Mais de plus, des troubles plus graves ont existé quelque temps avant l'hospitalisation et les premiers jours de celle-ci : brusquement, en plein jour, le 8 avril, elle présente une période hallucinatoire : des lions grattent à la fenêtre, elle voit sa propre tête coupée sur l'armoire en face d'elle. Un moment après, elle critique ces phénomènes. La nuit suivante est très agitée. Ces troubles disparaîtront d'ailleurs complètement en quelques jours.

Examen somatique. — Peau mate, brune, mais sans pigmentation anormale. Les lèvres, le nez, les mains sont un peu cyanosés. Mains et pieds sont toujours froids.

Le foie est diminué de volume, la rate largement percutable, non palpable. Le reste de l'examen est négatif.

Examen oculaire. — Un anneau brun péricornéen, assez large, est visible à l'œil nu (photographie). L'examen ophtalmologique (Mme CHABOT) le confirme et met en outre en évidence une opacification, à gauche, de la cristalloïde antérieure.

Anneau de Kayser-Fleischer.

Evolution. — 11 séries d'injections de B.A.L. ont été faites :

— du 5 au 7 mai 1953 : 8 ml., 4 ml., 4 ml. par jour;
du 21 au 26 mai : 8, 6, 4, 4, 2, 2;
— du 9 au 14 juin : 8, 6, 4, 4, 2, 2;
— du 22 au 27 juillet : 6, 6, 6, 4, 4, 2;
— du 23 au 27 août : 6, 6, 4, 2, 2;
du 10 au 20 décembre : 2 ml. par jour, 1 matin et soir;
— du 30 mars au 7 avril : 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4, 4 ml. par jour;
— du 20 au 30 avril : 2 ml. par jour, 1 matin et soir jusqu'à concurrence de 26 ml.

Mêmes doses du 20 mai au 3 juin, du 13 au 26 juillet, du 8 au 22 septembre 1954.

La première série d'injections intramusculaires, réparties dans la journée, à raison de 2 ml. par injection, est très bien supportée : ni malaise général, ni phénomène douloureux local. Mais aucune amélioration n'en résulte.

C'est après la deuxième série, tout aussi bien supportées que l'écriture change, et que la parole devient, presque du jour au lendemain, moins difficile.

La malade quitte l'hôpital le 20 juin 1953. L'examen montre alors une réduction très nette de la dyskinésie et de l'hypertonie. L'écriture a beaucoup changé, comme en témoignent les échantillons photographiés. L'état mental s'est amélioré, l'état général est bon.

Les progrès vont continuer quelque temps. Germaine S... pourra de nouveau tricoter et même coudre — elle s'habillait déjà seule avant sa sortie —, mais vers la mi-juillet, le tremblement augmente, et une nouvelle hospitalisation est décidée.

On note alors (21 juillet) un tremblement ayant toujours les mêmes caractères, mais discret et très variable. L'hypertonie est très légère elle aussi. La marche est normale. Le trouble le plus apparent à cette époque est une euphorie extrême, avec comportement hypomaniaque. Les premières injections de B.A.L. vont d'ailleurs sembler l'aggraver, mais, une semaine après le début de traitement, le caractère redevient normal, et l'écriture plus nette. Foie, rate et cornée restent inchangés. Le premier jour, la troisième injection de B.A.L. avait entraîné un malaise important, avec état lipothymique. Pour cette raison, la dose quotidienne administrée fut inférieure à celle des séries précédentes, et les autres injections ne déterminèrent aucun incident.

Au cours de la cinquième série de B.A.L., faite dans la troisième semaine d'août sur la demande de la malade, trouvant que son tremblement réapparaissait, des réactions locales et générales furent notées à deux reprises, le premier et le dernier jour. Mais elles ne furent jamais assez importantes pour motiver l'arrêt du traitement, et la malade dit ne garder aucun mauvais souvenir de cette cure. Germaine S... quitte l'hôpital fin août. Revue un mois après, son état semble stabilisé.

Une sixième série est faite en décembre, les injections sont

mal tolérées, mais à sa sortie, le 22 décembre, la malade est améliorée.

Elle revient le 27 mars 1954, parce que depuis quelques jours son tremblement augmente, et surtout qu'elle souffre du foie et de l'estomac. A l'examen objectif, le tremblement est tout de même assez peu marqué, et l'écriture reste bonne. Peu de signes sont notés du côté de l'appareil digestif : on trouve uniquement une douleur provoquée par la palpation de l'hypocondre droit. Les injections de B.A.L. sont mal tolérées : réaction générale dans l'heure suivant l'injection, avec nausées, lipothymies, troubles vaso-moteurs, mal aux dents. Aussi ne dépasse-t-on jamais la dose de deux ampoules par jour. Deux grammes de B.A.L. sont ainsi administrés. Au lieu de l'amélioration escomptée, on note au cours de cette cure, et dans les semaines suivantes, une aggravation du syndrome neurologique : hypertonie manifeste, écriture pratiquement impossible. Ce n'est qu'après une huitième cure de deux grammes de B.A.L., pratiquée du 20 au 30 avril, que cette poussée évolutive sera stoppée. En quelques jours, vers le 15 mai, les symptômes rétrocédent, et la malade peut à nouveau écrire aussi lisiblement qu'en février, au prix d'un abcès de la fesse dû à une mauvaise résorption de la drogue.

A partir de cette époque, le B.A.L. est moins bien supporté. Alors qu'au début du traitement, les injections provoquaient tout au plus une douleur locale fugace, des réactions générales les suivent maintenant. Aussi décide-t-on de modifier définitivement le rythme d'administration de la drogue : 100 mg (soit une demi-ampoule), matin et soir pendant treize jours. Une telle cure est faite en mai 1954, avant que la malade ne quitte l'hôpital.

Elle revient d'ailleurs bientôt, en juin, inquiète d'un début de grossesse qui coïncide avec une reprise de ses troubles, des céphalées, des vomissements et des douleurs de l'hypochondre droit. N'osant pas reprendre le B.A.L., nous lui donnons du « rimifon ».

Nous reviendrons plus loin sur cet essai thérapeutique. En juillet, Mme S.., écrit mal. A regret, nous lui faisons du 13 au 26 juillet, une demi-ampoule de B.A.L. matin et soir. Il n'y a pas de réaction fâcheuse immédiate, mais le 29 août se dessine une néphropathie gravidique d'allure sévère — œdèmes généralisés, céphalées atroces, albuminurie à plusieurs grammes et malgré des traite-

ments symptomatiques divers, survient un avortement. Le mois d'août est pénible, tant physiquement que moralement : très déprimée, la malade voit en outre son affection neurologique s'aggraver. Les gestes usuels sont difficiles à effectuer.

Une onzième cure de B.A.L. est faite du 8 au 23 septembre et la malade quitte l'hôpital le 23 septembre. A sa sortie, l'examen montre un tremblement modéré, mais une hypertonie et une allure parkinsonienne plus marquées que les mois précédents. On conseille une reprise de l'artane, à la dose de trois comprimés par jour.

Mme S... nous écrit dans le courant d'octobre : son écriture est bonne, et d'ailleurs elle se trouve nettement mieux qu'à son départ de l'hôpital.

Nous recevons enfin de ses nouvelles, le 1er décembre 1954; elle va très bien.

Electro-encéphalogramme, le 13 mai 1954 (Professeur agrégé J. Faure).

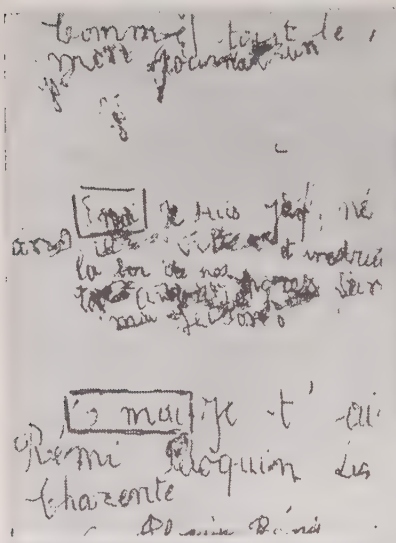
« Activité alpha correcte à 8 par seconde. Bonne réaction d'arrêt. Activité fondamentale chargée en thêta, ondes à pente raide et pointes diphasiques. Les ondes à pente raide de 120 à 130 microvolts existent surtout en rolando-mastoïde droite et en temporale droite, mais sont disséminées. Il faut retenir que la dérivation fronto-temporale droite est de basse amplitude. Les dérivations basales sont le siège d'ondes lentes irrégulières delta et thêta, avec une activité rapide ou alpha erratique, surimposée et aussi quelques hauts paroxysmes brefs de pointes diphasiques lentes groupées par 4 ou 5.

Conclusion : dysrythmie diffuse à prédominance rolando-temporale droite, avec présence d'éléments traduisant des perturbations sous-corticales. »

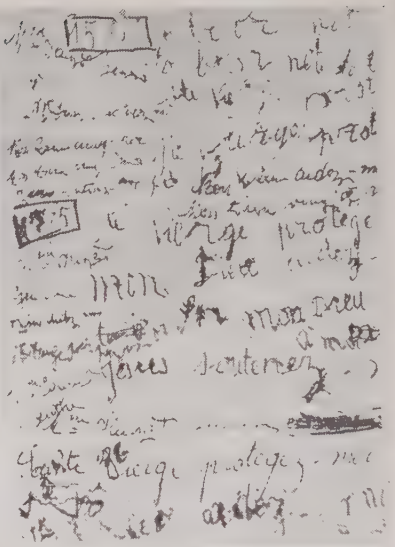
Examens complémentaires. — *Avril* 1953 : thymol-test, 46 unités Vernes; test de Hanger : + +; protéinogramme (électrophorèse) : protides totaux, 6,5 g/litre; albumine, 28,20 g; alpha-1-globulines, 2,56 g; alpha-2-globulines, 4,35 g; bêta-globulines, 5,12 g; gamma-globulines, 4,60 g; rapport S/G, 1.

Prothrombine, 100 %; urée, 0,25; phosphatases alcalines, 8 unités King; sodium, 3,50; potassium, 170 mg; réactions de Debains, Kahn et Kline négatives; hémoglobine, 14,7 g %; hématies, 4.240.000; leucocytes, 4.000; formule leucocytaire normale.

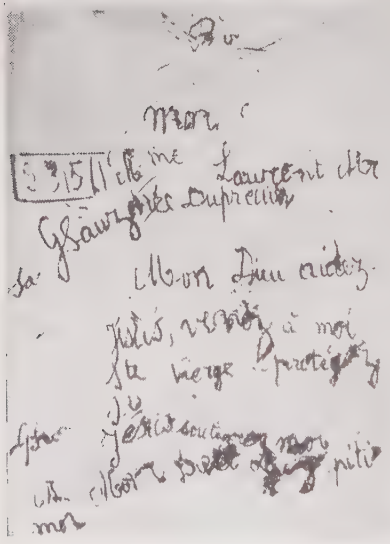
Ecriture : le 8-10 mai.



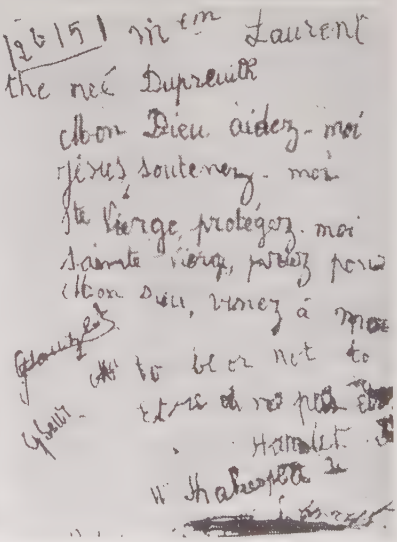
Ecriture : le 15 mai.



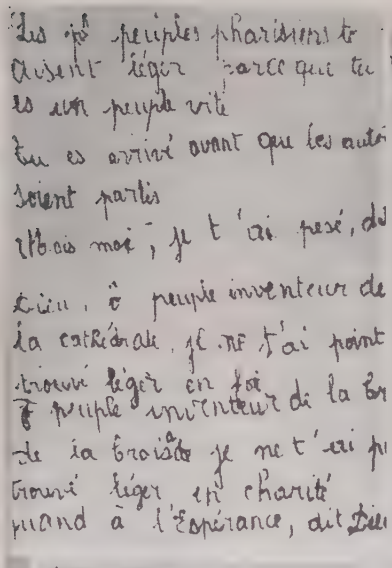
Ecriture : le 23 mai



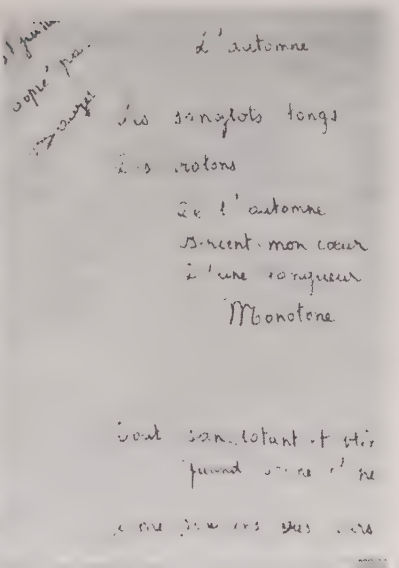
Ecriture : le 26 mai.



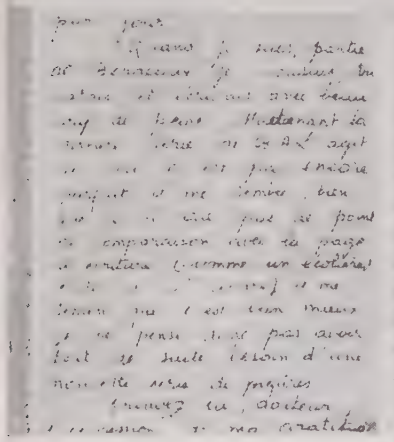
Ecriture : le 3 juin.



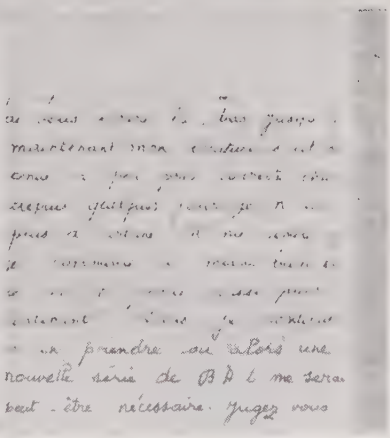
Ecriture : le 31 juillet.



Ecriture en octobre 1954.



Ecriture en décembre 1954.



Bilirubine totale, 20 mg/litre; bilirubine directe, 19; bilirubine indirecte, 1.

Groupe sanguin A : rhésus +; absence d'anticorps pathologiques, d'agglutinines froides; test de Coombs direct négatif; résistance globulaire en solution saline, 4,2 à 3.

Fer sérique : 94 gammas %.

Urines : albumine, 7 cg; pas d'urobiline; coproporphyrine en abondance.

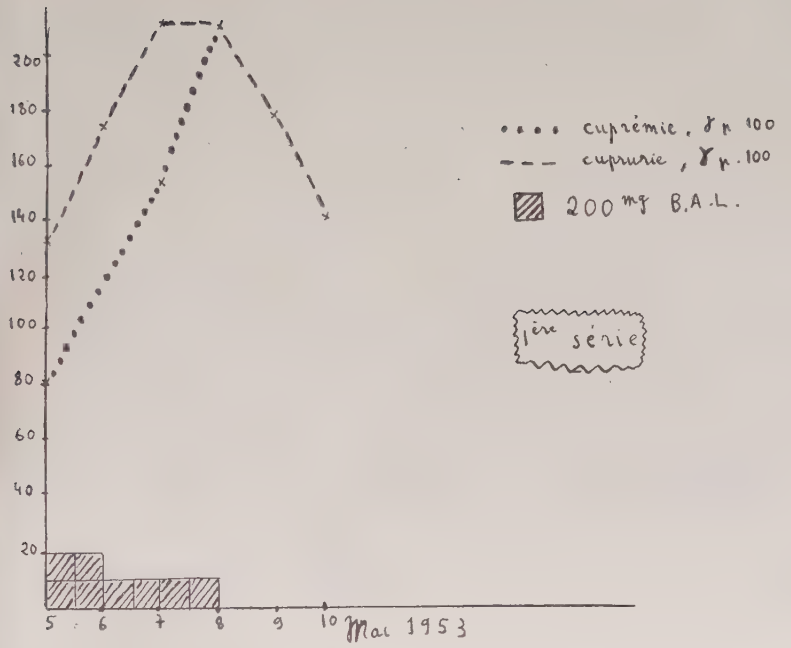
Cuprémie, cuprurie (tableaux).

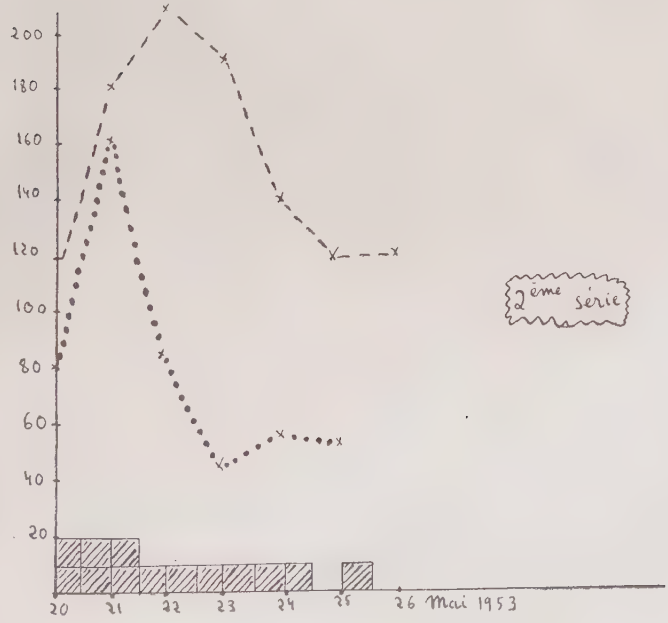
Août 1953 : thymol-test, 42 unités Vernes.

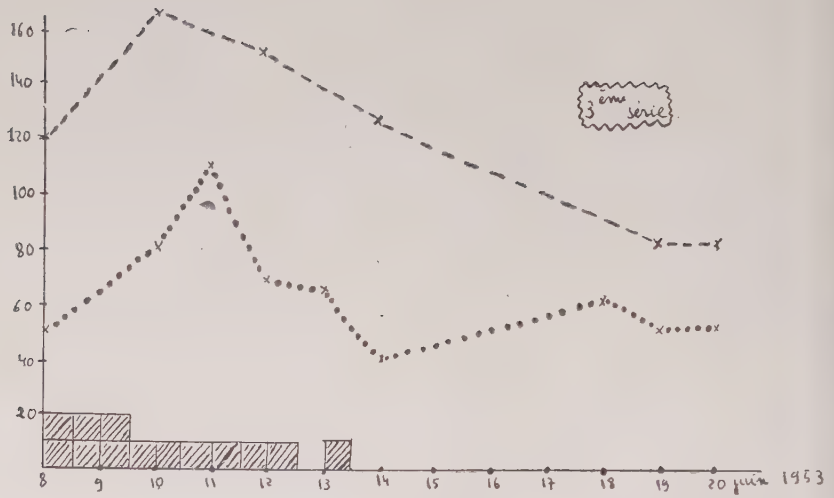
Protéinogramme : protides totaux : 65 g/litre; albumine, 31,9 g/litre; alpha-1-globulines, 3,15 g; alpha-globulines, 3,45; bêta-1-globulines, 5,67 g; bêta-2-globulines, 2,47 g; gamma-globulines, 18,6 g; rapport S/G, 0,96.

Décembre 1953 : thymol-test, 32 unités Vernes.

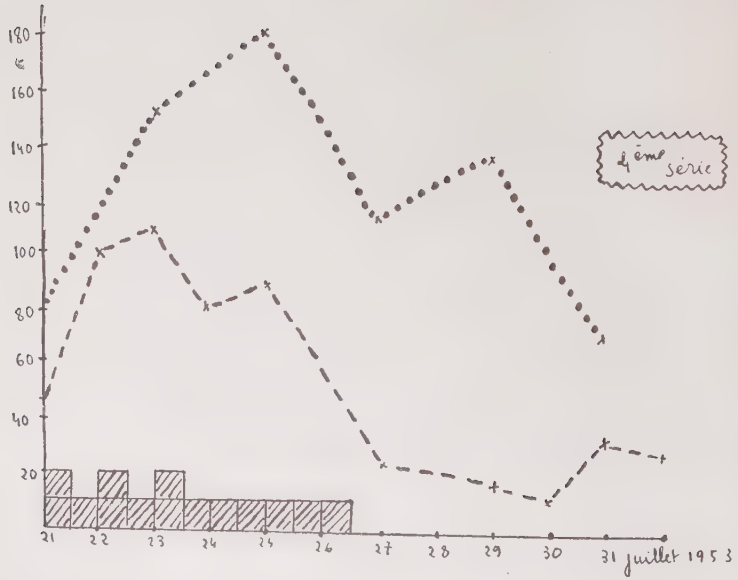
1 : phénylalanine. — 2 : tryptophane. — 3 : tyrosine. — 4 : taurine. — 5 : acide glutaminique. — 6 : cystéine. — 7 : acide aspartique. — 8-9 : glycocolle-histidine. — 10 : lysine. — 11 : arginine. — 15 : microlitres d'urines non hydrolysées.

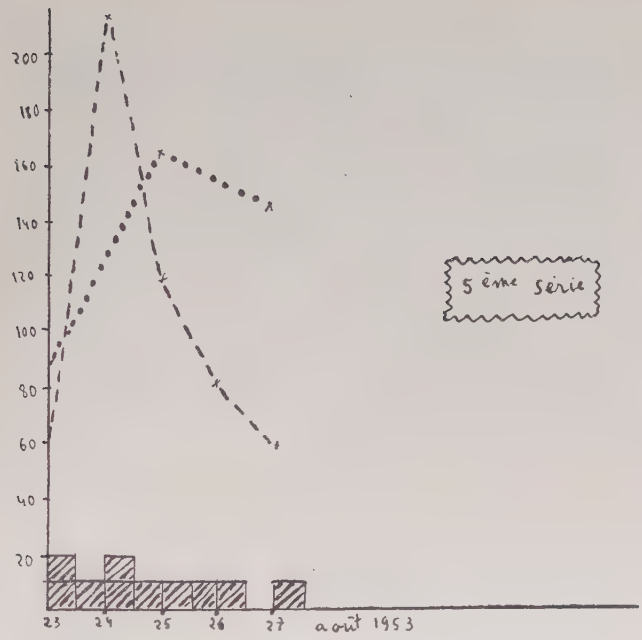

200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
5
6
7
8
9
10
Mai 1953
.... cuprémie, γ p. 100
--- cuprurie, γ p. 100
200 mg B.A.L.
1ère série

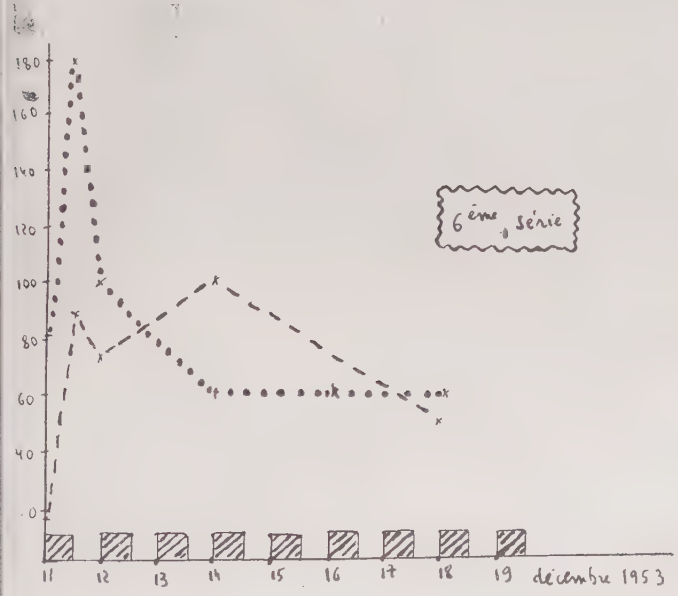

200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
20
21
22
23
24
25
26 Mai 1953
2ème série



— Variations de la cupremie totale et de la cupruric — obs. 2 —







— Variations de la cupriurie totale et de la cupriurie — obs. 2 —

Protéinogramme : protides totaux, 63 g/litre; albumine, 32,2 g; alpha-1-globulines, 2,62 g; alpha-2-globulines, 4,55 g; bêta-globulines, 7,42 g; gamma-globulines, 16,25 g; rapport S/G, 1,04.

Mars 1954 : thymol-test, 25 unités Vernes; test de Hanger, + ; test de Kunkel, 65 unités Vernes.

Protéinogramme : protides totaux, 63 g/litre; albumine, 60 %; globulines : alpha-1, 3,75 %; alpha-2, 5,90 %; bêta, 11,90 %; gamma, 18,45 %; rapport S/G, 1,5.

Cuprémie totale, 100 gammas %.

Cuivre globulinique, 40 gammas %.

Cuivre glob./cuivre total, 40 %.

Urines : albumine, 7 cg; pas d'urobiline.

Chromatographie des acides aminés urinaires. — Le dosage de l'azote formol laissait prévoir une amino-acidurie massive, variable selon les jours et qui fut vérifiée par chromatographie unidimensionnelle.

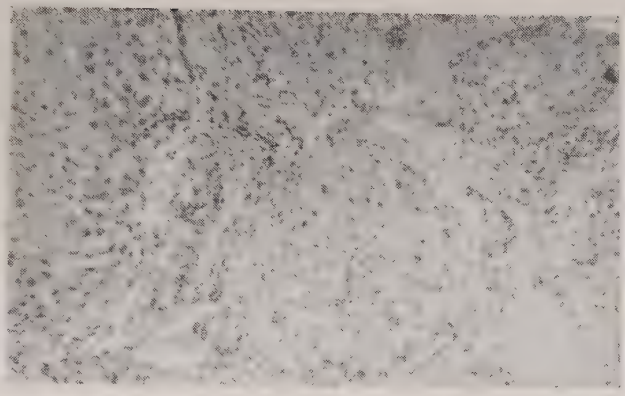
Des chromatographies bidimensionnelles, pratiquées avec les solvants phénol-collidine, phénol-butanol et enfin collidine-butanol (photographie) permirent de mettre en évidence un nombre important d'acides aminés. De plus, des traces de proline et d'oxyproline furent décelées par leur réaction spécifique (Rf de 0,42 et 0,28, respectivement), le butanol étant utilisé comme solvant.

Compte-rendu ponction-biopsie (Dr. Carles.)

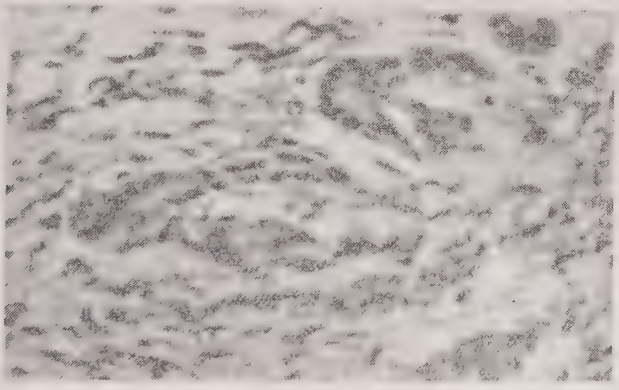
Le parenchyme hépatique est parcouru par des travées fibreuses qui le découpent en pseudo-lobules assez peu étendus dans l'ensemble. Au niveau de ces lobules, les cellules ont conservé une disposition en travées, mais ces travées ne semblent plus avoir d'orientation bien définie.

Par ailleurs, ces cellules sont de taille normale, avec des noyaux, quelques-uns un peu gros, mais pas d'altération cytoplasmique (pas de dégénérescence graisseuse, pas de surcharge pigmentaire). En outre, il n'y a pas d'hyperplasie de la trame collagène intralobulaire, ni des éléments de Kupfer.

Les travées fibreuses sont faites d'un tissu dense, scléreux, renfermant des cellules fixes en assez grand nombre, ainsi que des néocanalicules biliaires. Les vaisseaux y sont rares.



Ilot hépatique isolé par des travées scléreuses.



Néo canalicules dans une travée fibreuse.

Nous avons pu examiner le frère de la malade : cliniquement, aucun symptôme pouvant évoquer une D.H.L. n'est décelable, mais il n'a pas été pratiqué d'examen oculaire. L'étude des échantillons de sang et d'urine que nous avons pu obtenir nous ont donné les résultats suivants :

Sang :

— Thymol-test : 15 unités Vernes;
— Test de Hanger : négatif;

— Fer sérique : 70 gammas;
— Cuprémie : 135 gammas;
— Cuprurie : 20 gammas %.

Urines :

— Aminoacidurie globale triple de la normale;
— (Azote formol : 900 mg d'azote, normale 300 mg).

L'analyse chromatographique unidimensionnelle a montré une répartition des taches du même type que pour la malade, et la chromatographie bidimensionnelle les acides aminés suivants : acide aspartique, acide glutamique, glycocolle, thréonine, diaminés, phénylalanine.

OBSERVATION 3.

Marcel Jeg..., 30 ans (Obs. déjà publiée au Congr. Alién. et Neurol., 1948, par MM. Delmas-Marsalet, J. Faure et L. Arné).

Au mois de novembre 1947, cet agent de lycée de 25 ans remarque que sa main droite, puis ses deux mains, s'ouvrent et se ferment spontanément de façon presque continuelle. Ces mouvements involontaires sont particulièrement marqués lorsque l'attention du sujet se porte sur ses mains, ou lorsqu'il ressent une forte excitation psychique. Pour les arrêter, il doit tenir ses poings serrés au fond de ses poches.

Son état général, à cette époque, est médiocre. Il se sent très fatigué, et il nous dit que sa T.A. maxima est tombée à 11 cm de mercure. Pour la première fois de sa vie, il souffre de la tête, par crises très pénibles, avec parfois quelques vertiges.

Presque en même temps, apparaissent des troubles oculaires : sensation de brouillards devant les yeux, baisse de l'acuité visuelle, et par moments, diplopie indiscutable.

Au cours de l'hiver, s'installe un tremblement intentionnel des deux membres supérieurs, très important, et qui s'intensifie peu à peu. Ce tremblement survient chaque fois que le malade veut faire un mouvement précis. Il ne peut porter un verre à sa bouche, par exemple, qu'en agissant très vite. Sinon, il le renverse. Les mouvements anormaux disparaissent lorsque les bras, en extension, sont maintenus raides le long du corps.

Des troubles analogues débutent au membre inférieur droit vers le mois de juin 1948. Ils ne gênent pas la marche mais apparaissent lorsque le malade reste un certain temps debout, immobile, et coïncident avec les mouvements anormaux des membres supérieurs.

Il est noté de plus, une nette diminution de l'activité sexuelle.

Au mois d'août 1948, le malade est hospitalisé dans le Service du Professeur DELMAS-MARSALET, qui porte le diagnostic de pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell, sur cette évolution et les caractères de la dyskinésie.

L'examen clinique en date du 9 août 1948 montre :

Il n'y a aucun tremblement au repos. Mais il suffit qu'on regarde les mains du malade ou qu'on en parle pour qu'apparaissent des mouvements très amples, dont l'amplitude augmente à chaque oscillation. Prédominant aux extrémités, ils débutent par les mains et les doigts, qui présentent des alternatives de flexion-extension, tandis que s'amorce un grand mouvement d'oscillation latérale des avant-bras et des bras, s'accompagnant de contraction visible des muscles, mais n'atteignant guère les épaules. Plus marqués à droite qu'à gauche, les mouvements anormaux des membres supérieurs entraînent souvent des mouvements simultanés de la jambe droite, que l'on devine sous les draps du malade, mais qui, eux, sont difficiles à provoquer isolés.

Cette dyskinésie est essentiellement un tremblement d'attitude : pour attraper un verre rempli d'eau, le malade se précipite, saisit le verre d'un geste rapide, et boit immédiatement. S'il attend, son verre à la main, le tremblement se déclanche, et le verre est renversé. De même, le malade peut correctement placer son index sur le nez, mais il ne peut l'y maintenir; le tremblement apparaît, d'abord fin, puis augmentant rapidement d'amplitude. Il est impossible de rechercher le signe de Mingazzini : dès que les bras sont étendus, l'agitation apparaît.

Cependant, la main guidée semble améliorer le geste et la fonction, et, d'autre part, la main ne se cabre pas avant de saisir un objet.

Si le malade peut encore s'habiller, il ne peut nouer sa cravate ni se raser. Il n'écrit plus lisiblement.

On ne met aucune hypertonie en évidence. Les réflexes de posture s'épuisent vite.

Il n'y a pas de trouble pyramidal, pas de trouble cérébelleux, les sensibilités, superficielles et profondes, sont normales.

L'examen oculaire montre un indiscutable anneau vert péricornéen de Kayser-Fleischer bilatéral. L'acuité visuelle est de 10/10. Aucun trouble mental n'est constaté.

Rien n'est noté à l'examen somatique, et, biologiquement, les fonctions hépatiques ne sont pas troublées : cholestérol total : 1,80 g/litre, prothrombine 100 %, thymol-test, 18 unités Vernes; phosphatase alcaline, 5 unités King; absence d'urobilinurie.

Le liquide céphalo-rachidien est normal, l'urée sanguine à 0,35; les urines contiennent 4 cg d'albumine.

Un traitement symptomatique est conseillé, et le malade quitte l'hôpital.

Il va rester alors deux ans dans sa famille, à la campagne, incapable de travailler, mais relativement valide. Cependant, les troubles s'aggravent inexorablement et la détérioration est telle qu'en 1950 il est admis à l'annexe pour incurables de l'hôpital de Périgueux. Il est alors pratiquement impotent.

Son état empire jusqu'au mois de juin 1953. A cette époque, sa condition est précaire : il est la proie de crises de céphalées occipitales très fréquentes, extrêmement pénibles, empêchant tout repos. Il souffre aussi de sa région lombaire. Les troubles oculaires persistent : diminution subjective de l'acuité, périodes de diplopie certaine. Il ne peut évidemment ni manger ni s'habiller seul. Bien plus, il doit toujours garder le lit, une sensation de faiblesse et d'incoordination des membres inférieurs s'ajoutant à un tremblement constant de la tête pour l'empêcher de se tenir debout.

Il commence alors un traitement par l'artane, qui l'améliore considérablement, et son état reste stationnaire jusqu'à une deuxième hospitalisation à Bordeaux, dans le service du Professeur Delmas-Marsalet, le 2 décembre 1953.

Le 2 décembre 1953, il peut marcher seul, et s'habiller partiellement, mais il ne peut ni boire seul, ni tenir une fourchette ou un couteau. Bien entendu, il ne peut pas écrire. Les troubles oculaires ont disparu, mais les céphalées persistent. Il décrit des trou-

bles de la marche analogues à la course après leur centre de gravité des parkinsoniens.

On se trouve alors en présence d'un sujet longiligne, en assez bon état général.

Les téguments sont le siège d'une pigmentation brunâtre irrégulièrement répartie, assez nette à la racine des cheveux et au menton. Au niveau des membres, toutes les cicatrices sont pigmentées.

Le faciès rappelle un peu le faciès wilsonien; un léger rictus dû à une exagération des sillons naso-géniens, surtout marquée à gauche. La mimique, cependant, paraît peu touchée.

La parole est lente, sourde, monotone, rappelant celle des parkinsoniens.

Pendant l'interrogatoire, on remarque des troubles caractériels importants. Le malade, euphorique, fait preuve d'un certain puérilisme. Il fait et aime des plaisanteries faciles. Par contre, il reconnaît être extrêmement irritable et dit que ses colères étaient redoutées à Périgueux, où, pour cette raison, on le condamnait souvent à rester alité. Il a aussi des phases de dépression. Cette labilité de l'humeur ne s'accompagne pas d'affaiblissement mental apparent. L'orientation temporo-spatiale et la mémoire sont bonnes.

Au repos, la tête est animée d'un tremblement constant régulier, assez lent, fait d'un hochement d'arrière en avant. Les extrémités, tant aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs, présentent par moments un tremblement analogue, qui prend au niveau des doigts une allure parkinsonienne, pilulaire.

Les mouvements volontaires sont peu troublés, à condition d'être effectués rapidement, et le malade peut saisir sans difficultés un objet posé devant lui. Sa main ne se cabre pas. Mais dès que le mouvement est arrêté en cours de route, la dyskinésie apparaît.

En effet, le maintien des attitudes est impossible. Les bras ne peuvent rester étendus en l'air, l'index ne reste pas sur le nez ou la poitrine, le talon quitte rapidement le genou. Le tremblement d'attitude, véritable « Flugelschlagen » a les mêmes caractères qu'en 1948...

La tension d'esprit, les émotions, déclenchent ou exagèrent la

dyskinésie. Elle apparaît dès que le malade s'anime en parlant. L'épreuve de la main guidée de Froment est maintenant tout à fait démonstrative : les gestes rapides qui étaient possibles sans aide, deviennent irréalisables dès que l'on saisit le poignet pour le guider.

La marche est possible, bien qu'hésitante, avec élargissement du polygone de sustentation et embardées. Mais lors de la mise en mouvement apparaît un caractère nouveau de la dyskinésie. Il survient une grande agitation irrégulière, anarchique, de l'extrémité céphalique et des membres supérieurs : on a tout à fait l'impression d'être en présence d'un choréique.

La mobilisation des différents segments des membres ne montre pas d'hypertonie, mais les réflexes de posture, tant au niveau du biceps que du jambier antérieur, sont très nettement exagérés. Nous avons déjà signalé l'hypertonie des muscles de la face et du larynx.

Un anneau de Kayser-Fleischer, étroit, est visible à l'œil nu, bilatéral.

Le reste de l'examen neurologique est négatif; il n'y a pas de trouble cérébelleux, pas de signe pyramidal, pas d'atteinte sensitive. Les nerfs crâniens sont intacts.

Le foie est très petit à la percussion (trois travers de doigts), la rate n'est pas palpable.

Le reste de l'examen neurologique est négatif.

En somme, depuis 1948, l'affection a évolué lentement. Certains caractères propres à la pseudo-sclérose — signe de la main guidée — se sont précisés, mais la séméiologie a perdu de sa pureté : on note actuellement une composante wilsonienne, et la dyskinésie prend parfois une allure choréiforme.

Marcel J... est le septième de treize enfants — 6 garçons et 7 filles. Ses cinq frères et trois de ses sœurs sont bien portants, mais quatre membres de la fratrie sont morts en bas âge. Il est impossible de savoir la cause exacte des décès : « maladies infantiles ». Il y a cependant parmi eux un cas de D.H.L. à peu près certain. Lui-même a eu, en 1946, un accident de voiture, le traumatisme ayant essentiellement porté sur la région lombaire.

En 1943, à la suite d'une déception sentimentale, il a fait une

dépression, avec tendances neurasthéniques marquées pendant plus d'un an.

Evolution. — Un traitement par le B.A.L. est entrepris le 5 janvier 1954. La première injection, de 200 mg est mal supportée : douleur locale au point d'injection, vomissements, mauvais goût dans la bouche. La deuxième, le même jour, donne une douleur locale mais pas de réaction générale, la troisième est suivie de vomissements. Le traitement est cependant continué, émaillé de quelques incidents du même genre (vomissements après l'injection du soir, presque tous les jours). Le 13 janvier, on arrête cette première cure, 2,60 g de B.A.L. ayant été administrés. Le rythme des injections a été 3, 2, 2, 2, 1, 0, 1, 1, 1.

Une amélioration nette commence à se dessiner vers le 20 janvier, au moment où l'on décide de reprendre les injections. Le malade marche mieux, ses céphalées ont beaucoup diminué; il arrive, bien qu'avec de grandes difficultés, à manger seul, mais il ne peut ni boire, ni écrire. A l'examen, le tremblement de repos de la tête et des membres supérieurs a presque complètement disparu.

Après la deuxième cure, un peu mieux tolérée, une nouvelle amélioration se dessine : en immobilisant son poignet actif avec l'autre main, Marcel J. arrive à manger seul, avec une fourchette, et à boire dans un gobelet. Il peut à nouveau écrire presque lisiblement.

Au cours de la deuxième cure du 20 janvier au 26 janvier, ont été donnés 2,6 g de B.A.L., à raison de 1, 2, 2, 2, 2, 2, 2, injections par jour. Une troisième cure est faite presque aussitôt, du 1er au 7 février, de 2,6 g de B.A.L. elle aussi.

Le 7 février, le malade est jugé assez amélioré pour aller passer quelques jours dans sa famille, mais lorsqu'il revient, le 17 février, il est en mauvais état général et a presque complètement perdu le bénéfice du traitement précédent.

Le B.A.L. est aussitôt repris, sans résultat rapide cette fois, et ce n'est que vers le 15 mars que de très substantiels progrès sont enregistrés, après deux nouvelles cures, chacune de 2,6 g de B.A.L. Le malade recommence à écrire, à manger seul. Il peut même se verser à boire.

Marcel J... supporte mal, dans l'ensemble, les injections de

dimercaptopropanol : à deux ou trois reprises, le lieu d'injection fut le siège d'une réaction inflammatoire pseudo-phlegmoneuse faisant craindre une évolution vers l'abcédation et après chaque cure, les régions fessières étaient extrêmement douloureuses. En mai, il fallut même inciser une collection liquidienne de la fesse droite. Des incidents généraux furent eux aussi très souvent notés. Une seule fois (27 février), il y eut un véritable choc, mais les injections vespérales, bien que faites trois heures au moins après le repas, s'accompagnèrent presque toujours de vomissements.

Le 1er juin, si le malade n'avait pas fait d'autre progrès, on notait cependant la conservation de l'amélioration obtenue : Marcel J... pouvait s'habiller seul, manger avec une fourchette et, certains jours, couper même sa viande. Mais sa plus grande satisfaction était de pouvoir porter une cigarette allumée à sa bouche. Aussi, avons-nous été surpris, le 15 juin, par une tentative de suicide : le malade absorbe une quantité de gardénal qui n'a pas été précisée, mais qui dut être considérable. Le traitement symptomatique ne vient à bout des troubles (torpeur, état ébrieux sans coma vrai, aréflexie tendineuse), qu'après une semaine d'efforts. Lorsque le malade peut à nouveau se lever, on lui donne du « rimifon » per os, point sur lequel nous reviendrons.

Dans la seconde moitié de juillet, le B.A.L. est repris (100 mg matin et soir pendant 15 jours). Mais le malade n'a pas renoncé à ses idées de suicide, une nouvelle tentative (la troisième) est faite au début du mois d'août, et Marcel J... meurt d'un coma oxycarboné.

En résumé : D.H.L. ayant débuté à 24 ans, par une dyskinésie des membres supérieurs. Au cours d'une première hospitalisation, en 1948, on observe un tableau de pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell très typique. Le malade ne pouvant être traité, est renvoyé chez lui. Il est retrouvé en 1954, dans un hospice d'incurables, où l'a mené l'aggravation de son affection. Un traitement par le B.A.L., rendu difficile par suite d'une mauvaise tolérance au produit, l'améliore de façon substantielle, mais incomplète. Au début de l'été 1954, son état semble stationnaire et le malade tente par deux fois de se suicider. Il meurt de coma oxycarboné en août 1954.

Examens complémentaires. — Electro-encéphalogramme du 17 mai 1954 (Professeur agrégé J. Faure).

« Activité alpha correcte à 9 par seconde et à 50 microvolts. La réaction d'arrêt est incomplète. On note une activité alpha moins régulière que lors du premier E.E.G. de 1948.

Activité fondamentale normale légèrement surchargée en thêta. En outre, quelques irrégularités en frontales témoignent de la gêne due à l'état de modification du tonus du sujet, sans plus.

Mais il existe des groupements d'ondes irrégulières durant une seconde et formés de pointes diphasiques à maximum positif durant de 70 à 50 millisecondes et d'ondes thêta à pente plus ou moins raide, diphasiques elles aussi, dont la fréquence va de 4 à 7 par seconde. Ces groupements particuliers existent surtout en rolando-mastoïde et prédominent à droite. Ils existent parfois au même moment en fronto-mastoïde droite, où ils sont plus discrets et moins nets. L'hyperpnée accroît leur amplitude et le caractère diphasique des ondes, de même qu'elle accélère la fréquence de ces ondes, diminuant leur durée; en outre, l'hyperpnée augmente la netteté de la diffusion en fronto-mastoïde droite; par contre, elle ne paraît pas augmenter le nombre de ces groupements électrographiques.

Par rapport à l'E.E.G. de 1948, la dérivation basale a changé. Elle ne présente plus d'alpha régulier et continu, mais une abondance d'ondes lentes irrégulières et désorganisées.

Les groupements particuliers isolés représentent le type électrographique spécial et caractéristique de cet E.E.G. à ce moment de la maladie du sujet. Ils paraissent correspondre à des réponses physiologiques rolandiques, à des mouvements et à des spasmes du malade ».

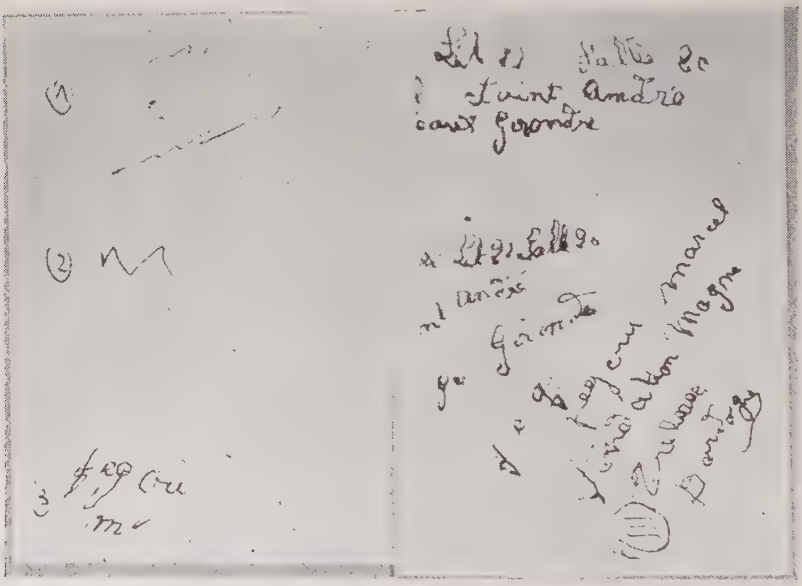
Août 1948 : thymol-test, 18; procaïnestérase, 55 % en 30 min.; prothrombine, 100 %; phosphatase alcaline, 5 u. King; phosphatase acide, 2 u. King; cholestérol, 1,85; urée, 0,35; urines : albumine, 0,04; L.C.R., 0,44 éléments; B.W. négatif; benjoin normal; albumine, 0,35.

Janvier 1954. — *Sang :* thymol-test, 32; test de Gros, 1,84; protéinogramme (électrophorèse) : protides totaux, 75 g; albumine, 37,5 g; globulines : alpha-1, 2,88 g; alpha-2, 5,76 g; bêta, 8,25 g; gamma, 20,8 g. Rapport S/G, 1,0.

Bilirubine totale, 30 mg %; urée, 0,30; phosphatases acides, 3 u. King; phosphatases alcalines, 9 u. King; calcémie, 125 mg; glycémie, 0,64; cholestérol total, 1,70; cholestérol estérifié, 0,90. Rapport E/T, 0,8; prothrombine, 80 %; Hb, 90 %; hématies, 4.480.000; leucocytes, 7.200; formule leucocytaire, normale.

Urines : 17 cétostéroïdes, 10 mg/24 h.

Nous n'avons pas osé faire de ponction-biopsie du foie.



4 janvier :
1° Le malade essaie de tirer un trait;
2° Epreuve de la main guidée;
3° Tentative d'écriture.

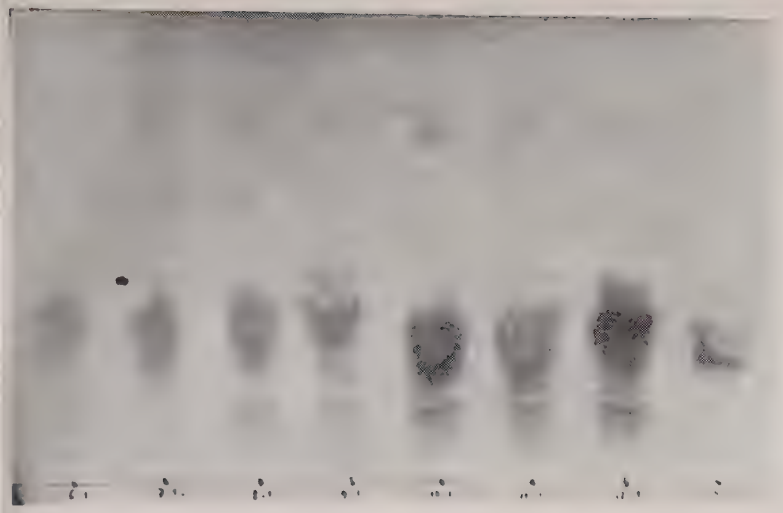
15 mars :
Ecriture du malade.

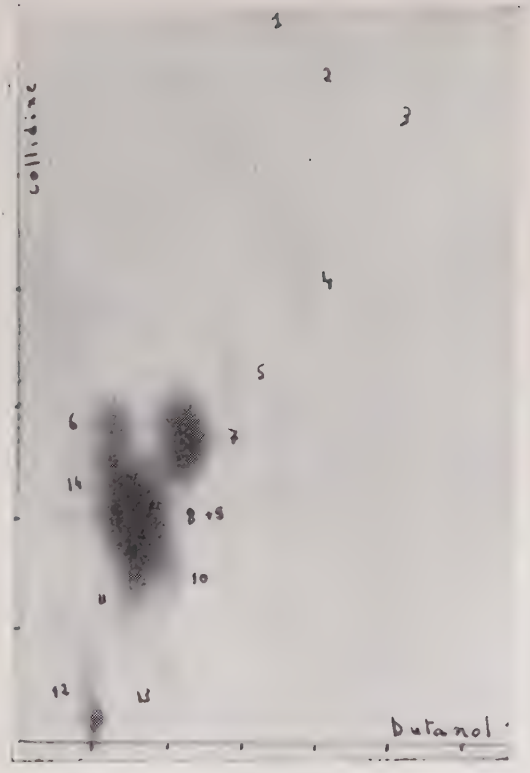
CHROMATOGRAPHIE DES URINES DESALBUMINEES

1° *Chromatographie unidimensionnelle :* hyperaminoacidurie manifeste, variable d'un jour à l'autre.

Une chromatographie simultanée de cette urine et de celle de la malade de l'obs. 2 permet de voir que l'aminoacidurie, comparable quantitativement, l'est aussi qualitativement.

La révélation avec le réactif à l'isatine met en évidence de faibles quantités de proline et d'hydroxyproline.



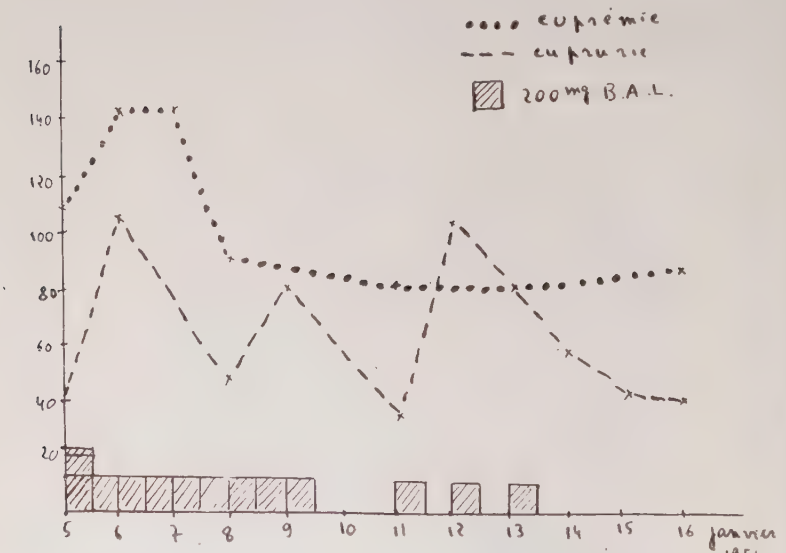


: tyrosine. — 2 : tryptophane. — 3 : phénylalanine. — 4 : valine. — 5 : alanine.
: asparagine. — 7 : acide glutamique. — 8-9 : sérine et anéonine.
) : histidine. — 11 : glycocolle. — 12 : lysine. — 13 : arginine. — 14 : acide aspartique. — 15 : microlitres d'urines non hydrolysées.

2° *Chromatographie bidimensionnelle :* l'importance de l'aminoacidurie rend difficile la séparation des aminoacides de Rf de 0,2 à 0,3. Il a fallu pour les identifier des dilutions importantes, mais alors les acides présents à l'état de traces ne sont plus visibles.

ETUDE DU METABOLISME DU CUIVRE

Voici les résultats des mesures faites au cours de la première cure :



— Variations de la cuprémie totale et de la cuprurie sous l'influence du B.A.L. — obs. 3 —

La cuprémie totale se maintint par la suite à un taux voisin de la normale :

— 100 gammas le 21 janvier;

— 110 gammas le 19 mars.

1er *avril :* cuprémie totale, 80 gammas; cuivre globulinique, 45 gammas; Cu globulinique/total, 56 %.

Marcel J... nous a rapporté d'un séjour fait dans sa famille des échantillons d'urine pris à trois de ses frères et sœurs.

1° Leur cuprurie était pratiquement normale, d'après cette seule mesure et compte tenu des conditions de prélèvement :

— Françoise J... : 30 γ %;

— Louise J... : 17 γ %;

— Louis J... : 22 γ %.

2° Leur aminoacidurie était tout à fait normale.

OBSERVATION 4.

Gaston Laf..., 52 ans.

Le début des troubles remonte à la deuxième enfance. Le malade se souvient que, lorsqu'il allait encore à l'école, on le soignait pour un tremblement des mains, par des douches froides et de petits cachets jaunes...

Ce tremblement n'a guère augmenté pendant l'adolescence, et Gaston L... a été reconnu apte au service militaire. Par la suite, il tendait cependant à s'aggraver, mais très lentement. Il n'était pas très gênant, le malade faisait sans difficulté son travail — mécanicien dans la marine marchande. Les actes usuels délicats étaient possibles sans grande peine. Il pouvait même coudre, en mettant le temps, dit-il. Ce tremblement, qui gênait uniquement les mouvements volontaires, augmentait quand on regardait les mains du malade.

Mais en 1943 des crises de coliques néphrétiques motivent une intervention chirurgicale : néphrectomie pour lithiase (on trouve sept calculs), et à partir de cette époque les troubles nerveux s'aggravent beaucoup. Le malade est très gêné pour manger et boire, les embardées de ses mains projetant au loin les objets qu'il tient. Il s'habille encore, mais avec beaucoup de difficultés, et se sent de plus en plus maladroit.

En outre, la parole est devenue un peu difficile, scandée, explosive.

Il n'y a jamais eu de trouble de la marche.

Les antécédents personnels sont pauvres : jamais de jaunisse, ni de troubles gastro-intestinaux. En 1940 est découverte une albuminurie et trois ans plus tard cette lithiase rénale se terminera chirurgicalement.

Les parents du malade sont morts âgés, sans maladie digestive ou nerveuse.

Mais le malade a un frère et une sœur. Cette dernière, l'aînée, vivante et en bonne santé, a eu quatre enfants dont aucun ne tremble: le frère, par contre, de cinq ans plus jeune, a présenté lui aussi un tremblement intentionnel apparu à l'adolescence. Il est mort pendant la guerre de 1914-1918. Sur ses trois enfants, nous n'avons pas de renseignements.

Examen le 6 *août* 1953. — On est en présence d'un sujet en bon état général, extrêmement brun. Mais cette pigmentation prédomine au visage et aux mains et paraît due au mode de vie du malade qui, pêcheur, est toute l'année exposé au soleil.

Le tremblement n'existe pas au repos, la plupart du temps. Cependant, lorsque le malade prête attention à ses mains, posées à plat sur le lit, apparaît parfois un petit tremblement vibratoire, régulier, avec, surtout au niveau de l'auriculaire gauche, un tremblement plus lent, plus ample, de type parkinsonien.

Un tremblement apparaît lorsque le malade garde les bras tendus devant lui : vibratoire lui aussi, avec parfois des embardées de peu d'amplitude, qu'il atténue d'ailleurs par des *mouvements volontaires* de ses doigts.

Le mouvement anormal caractéristique apparaît dans l'épreuve doigt-nez : lors du maintien de l'attitude, au bout de quelques secondes, l'avant-bras exécute des mouvements de flexion-extension et de pronosupination de plus en plus amples, avec flexion-extension des doigts, et la main va cogner un endroit quelconque du visage.

Il est impossible au malade de porter un verre plein à ses lèvres, à moins d'aller très vite. La main se cabre avant de saisir l'objet et, lorsque celui-ci est saisi, apparaît le mouvement anormal, qui fait lâcher prise. Lors de l'épreuve de la main guidée, la dyskinésie ne disparaît pas : l'épreuve est positive.

Les mouvements anormaux prédominent aux extrémités, et du côté gauche.

L'écriture est complètement impossible.

Il n'y a pas de trouble du tonus, pas de modification du faciès.

Le reste de l'examen neurologique est négatif, à part une légère inégalité pupillaire.

Le foie n'est pas palpable et, à la percussion, sa matité ne

étend que sur trois travers de doigts. Il n'y a aucune tendance émorragique, mais des taches rubis.

La rate n'est pas palpable.

L'examen ophtalmologique (Dr Julien) est négatif : pas d'anneau de Kayser-Fleischer.

On porte cependant le diagnostic de pseudosclérose sur l'association du Sd neurologique et d'un Sd hépatique histologique et on entreprend un traitement par le B.A.L. Delalande.

La drogue est très mal tolérée. Dès les premières injections observent des phénomènes généraux, frissons, nausées, malaise énéral; des phénomènes locaux, douleur, empâtement de la fesse, , dès le troisième jour, des phénomènes régionaux : douleur d'alre névritique dans les membres inférieurs, sans trouble neurogique objectif cependant. Bien entendu, la technique des injecons est vérifiée — elles sont faites correctement, loin du sciatie, et seule la causticité du produit est à incriminer. Moyennant s analgésiques et quelques pansements humides, on arrive cependant aux doses suivantes :

— 7 août : 8 ml : 2 ml toutes les 6 heures.
— 8 août : 6 ml : 2 ml toutes les 8 heures.
— 9 août : 4 ml : 2 ml toutes les 12 heures.
— 10 août : 6 ml : 2 ml toutes les 8 heures.
— 11 août : 4 ml : 2 ml toutes les 12 heures.

Les jours suivants, on craint un abcès au niveau d'une zone injections, mais tout rétrocède et une deuxième série de B.A.L. t envisagée, la première n'ayant en rien modifié le tableau clique.

— Le 19 août : 8 ml.

— Le 20 août : 2 ml, la malade refusant la suite du traitement, ntolérance ayant tout de suite réapparu.

Les jours suivants, légère amélioration subjective mais, le 21 ptembre, on pouvait conclure que le malade n'avait tiré aucun néfice de son traitement.

Examens complémentaires. — *Sang :* thymol-test, 26 unités es, floculation +; test de Hanger, ++; test de Gros, 1,4; ubine totale, 11,2 mg; urée, 0,32; cholestérol, 1,30; lipides to-, 11 g; réactions de Bordet-Wasserman, Kline, V.D.R.L., Kol- négatives; hémoglobine, 75 %; hématies, 3.840.000; leucocytes,

8.800 avec 54 % de polynucléaires neutrophiles, 4 % de monocytes et 42 % de lymphocytes; vitesse de sédimentation, 10 mm dans la première heure.

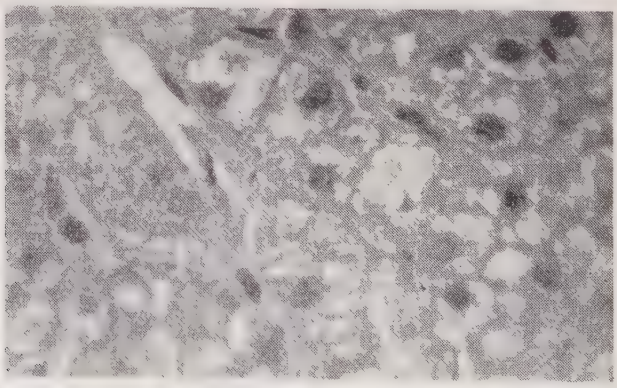
Protéinogramme (électrophorèse) : protides totaux, 83 g/litre; albumine, 40,6 g/litre; alpha-1-globulines, 8,97 g; alpha-2-globulines, 8,7 g; bêta-globulines, 7,76 g; gamma-globulines, 16,5 g.

Urines : albuminurie variable, de 0,80 à 5 g; pas de sucre ni d'acétone; pas de cylindre ni d'hématie; P.S.P., 50 %; constante d'Ambard, 0,078; galactosurie provoquée : premier échantillon, 15; deuxième échantillon, 2,90; troisième et quatrième échantillons, 0.

Urographie : élimination normale du rein droit, sans altération morphologique des cavités rénales.

Ponction-biopsie du foie (compte-rendu du Professeur agrégé H. Leger) :

« Sur les fragments examinés, on ne rencontre pas de bande scléreuse, mais les travées hépatiques semblent bousculées : les cellules ne dessinent plus d'image régulière et sont souvent disposées sans ordre. Leur cytoplasme est clarifié le plus souvent. Parfois la cellule est volumineuse, avec un petit noyau pycnotique et un cytoplasme abondant, clair et spumeux. Ces aspects dénotent un certain degré d'hépatose, avec peut-être, effort d'hyperfonctionnement compensateur. Il n'y a pas encore de sclérose organisée. »

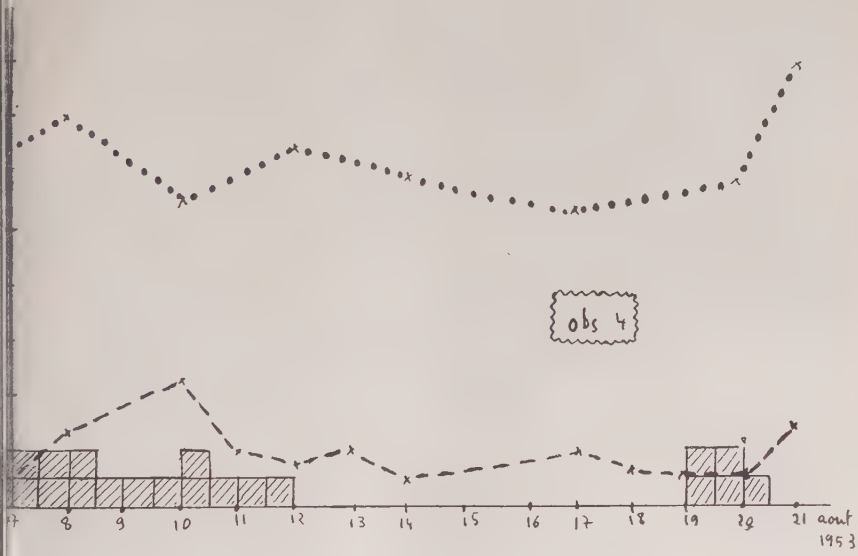


Ponction-biopsie du foie.

Aminoacidurie : légère hyperaminoacidurie, décelée par un taux d'azote formol supérieur à la normale (320 mg/litre) et sur les chromatogrammes unidimensionnels, par comparaison avec l'urine de sujets sains.

L'analyse chromatographique bidimensionnelle montre la présence des acides aminés normalement présents, avec de plus, de la méthionine et de faibles quantités de lysine, tyrosine et tryptophane.

Cuivre : cuprémie et cuprurie de base normales. Pas d'augmentation significative par le B.A.L.



En résumé : un homme de 52 ans présente depuis l'enfance un syndrome strié familial, bien toléré jusqu'à l'âge de 42 ans, s'aggravant progressivement depuis lors, et une atteinte hépatique, histobiologique. Ce syndrome hépato-lenticulaire ne s'accompagne pas d'aminoacidurie significative, ni de trouble du métabolisme du cuivre (pas d'anneau de Kayser-Fleischer, cuprémie et cuprurie normales). Un traitement par le B.A.L., de courte durée, il est vrai, ne modifie en rien les troubles.

OBSERVATION 5.

Paulette Dub..., 27 ans, sans profession, est hospitalisée le 9 décembre 1953 pour un tremblement des membres supérieurs ayant débuté sept ans auparavant. En 1946, en effet, à la suite d'une violente frayeur, elle tombe sans connaissance, revient à elle au bout de quelques minutes, mais, dès son réveil, est prise d'un discret tremblement des mains. Net au repos, disparaissant à l'action, il ne la gêne nullement, et son intensité augmente très lentement jusqu'au début de 1952. La malade qui vient de terminer par un accouchement normal une deuxième grossesse sans incident — la première date de 1944, donc avant le début des troubles — se sent extrêmement fatiguée, et, trois ou quatre mois après la naissance de son enfant, elle voit son tremblement devenir rapidement très violent. Un médecin consulté porte le diagnostic de syndrome parkinsonien, et prescrit successivement de la génoscopolamine, trente gouttes par jour, associée à du parpanit faible, traitement efficace pendant quatre mois, puis du parsidol, donnant une légère amélioration pendant deux ou trois mois, et enfin de l'artane depuis mai 1953, à la dose de trois comprimés par jour, qui la calme, mais qu'elle supporte mal et qu'elle doit arrêter.

Lors de son entrée à l'hôpital, la malade présente des mouvements involontaires continuels des membres supérieurs mais qui ne l'empêchent pas d'accomplir les gestes usuels. Elle est gênée pour marcher, depuis un an environ, car ses jambes sont douloureuses et lui semblent raides. Elle ne présente et n'a jamais présenté ni trouble oculaire, ni hypersécrétion salivaire ou sudorale, ni trouble du sommeil ou de l'appétit. Elle est régulièrement réglée, et a remarqué que son tremblement augmente pendant les périodes menstruelles. Elle a toujours été nerveuse, mais depuis qu'elle tremble, son caractère a changé : elle est devenue plus irritable, se mettant facilement en colère. Elle présente enfin des crises de céphalées violentes.

Aucun antécédent pathologique ne peut être relevé. Mariée depuis 1943, elle a deux filles de 9 et 2 ans, en parfaite santé.

Son père et sa mère sont vivants et bien portants, sa mère a cependant un « terrain hépatique ». Dans ses antécédents, on ne trouve aucune tare nerveuse ou même digestive.

Il faut pourtant noter que l'une de ses sœurs (elle est l'avant-dernière d'une famille de quatre enfants) a une lithiase biliaire.

Examen. — 1° *La dyskinésie :* il n'y a aucun mouvement anormal pendant le sommeil, mais le tremblement apparaît dès le réveil, même au repos complet. Il augmente en fin de journée, est aggravé par la fatigue, les émotions, certaines positions. La volonté le modifie, et il est variable d'un jour à l'autre.

C'est uniquement un tremblement de repos, assez lent, dont le rythme régulier est environ de 9 par seconde, et dont l'amplitude est bien plus grande que celle d'un tremblement parkinsonien. Cette amplitude est telle que les épaules, la tête, et, dans certaines positions, le tronc, sont ébranlés et semblent participer au tremblement, mais celui-ci est manifestement distal. Il s'agit presque uniquement de mouvements stéréotypés de flexion et d'extension du poignet, avec en plus, parfois, des mouvements de flexion-extension des index. Il n'y a pas de prédominance manifeste de côté. Ce tremblement de repos se prolonge plus ou moins dans le maintien des positions, mais il n'existe ni tremblement d'action ni tremblement d'attitude vrai. Bien plus, la commande volontaire le fait disparaître, et la malade boit, mange, tricote sans trembler. L'écriture est peu troublée.

Il n'y a pas de spasme oppositioniste, et l'épreuve de la main guidée de Froment est négative.

La tête, les membres inférieurs ne participent pas à cette dyskinésie localisée, sauf lorsque la malade couchée tient ses jambes tendues; alors apparaît un tremblement comparable à celui des mains et qui lui est synchrone.

La malade signale de plus que, depuis un an, elle présente parfois des spasmes au niveau de son pied droit, accès de contracture passager, et tendant à fléchir celui-ci.

2° *L'hypertonie :* la mimique est conservée, la parole n'a pas changé. Bien que variable d'un moment à l'autre, elle est manifeste aux membres, avec signe de la roue dentée, exagération nette des réflexes de posture. Cette hypertonie extrapyramidale a la variabilité classique selon l'attitude de la malade (plus marquée debout que couchée, plus marquée debout sur une jambe que sur les deux).

La démarche est raide, saccadée, et le balancement des bras est perdu.

On doit pouvoir lui rattacher une déformation particulière des pieds, d'ailleurs réductible : il s'agit d'un pied creux bilatéral, en léger varus, avec une curieuse flexion forcée du gros orteil droit.

3° *Un syndrome mental :* Paulette D... signale le changement de son caractère. Lors de l'examen, elle est très moriatique, un peu puérile. Il n'y a pas d'affaiblissement mental évident.

4° *Le reste de l'examen neurologique :* les réflexes tendineux, difficiles à rechercher aux membres supérieurs à cause de la dyskinésie, sont très vifs aux membres inférieurs où, malgré l'hypertonie, on peut mettre en évidence à droite une ébauche de clonus de la rotule et de trépilation épileptoïde du pied. Le R.C.P. se fait en flexion.

Il n'y a pas de troubles cérébelleux, les sensibilités sont normales.

5° *L'examen oculaire* est négatif; ni anneau vert, ni pseudo-cataracte.

L'examen somatique montre une diminution de l'aire de matité hépatique, la glande n'étant percutable que sur trois travers de doigt. Il n'y a pas de splénomégalie. Enfin, le corps thyroïde est un peu augmenté de volume.

Evolution. — Il paraissait difficile de faire entrer ce syndrome dans un cadre nosologique bien défini. Sur les données de la ponction-biopsie hépatique et de l'analyse chromatographique des urines, nous avons soulevé l'hypothèse d'une forme atypique de la D.H.L. et soumis la malade à un traitement par le B.A.L.

Trois cures furent faites, chacune d'elles comprenant l'administration de 2,6 g de dithioglycérol :

— Du 5 au 11 janvier : 4, 6, 4, 4, 4, 2 et 2 ml par jour;
— Du 22 au 27 janvier : 4, 6, 6, 4, 4, 2 ml par jour;
— Du 2 au 8 février : 6, 6, 4, 4, 4, 2 ml par jour.

Le médicament fut extrêmement bien toléré, aucun malaise ne suivant jamais les injections.

Mais les résultats furent loin d'être brillants : lorsque la malade quitta l'hôpital un mois après la fin de la première cure, sa dyskinésie était absolument inchangée. L'amélioration notée était

purement subjective : disparition des céphalées, diminution de la raideur accusée par la patiente.

Cette amélioration subjective persistait deux mois après le départ de la malade : « Mon tremblement est moins saccadé et plus régulier et bien moins crispé par moments », écrivait-elle le 7 avril 1954.

Examens complémentaires. — Sang :

— Urée : 0,40;

— Test de Mac Lagan : 18 unités Vernes;

— Test de Kunkel : 18 unités Vernes;

— Test de Gros : 2 ml;

— Réactions de Bordet-Wasserman négatives.

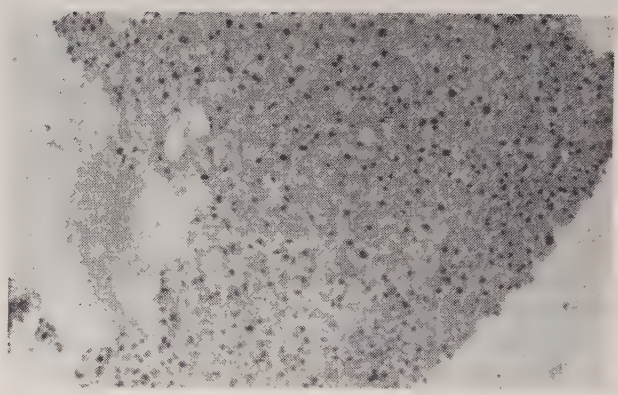
Protéinogramme. — Protides totaux, 85 g/litre; albumine, 45,5 g; alpha-globulines, 4,5 g; alpha-2-globulines, 8,1 g; bêta-globulines, 9 g; gamma-globulines, 18 g; rapport S/G, 1,2.

Urines : albuminurie constante, 8 cg par litre, à plusieurs examens successifs, pas d'autres éléments anormaux.

Ponction-biopsie du foie : celle-ci fut techniquement très délicate, et nous rappela beaucoup la ponction des foies atteints de cirrhose atrophique du type Laennec : organe difficile à trouver, pénétration du trocard douloureuse, contrairement à ce que l'on observe d'habitude, à cause sans doute du tiraillement des mésos (douleur en bretelle, remontant vers l'épaule droite, plusieurs heures après l'intervention), enfin exiguïté et aspect déchiqueté du fragment hépatique ramené. D'ailleurs, nous n'avons eu de parenchyme qu'à la troisième ponction, les deux premières ayant été blanches.

Compte rendu (Professeur agrégé Leger) : « Les fragments examinés sont de petite dimension, ils ne comportent qu'une portion de lobule hépatique sans espace de Kiernan, et sans espace centro-lobulaire, si bien qu'il est difficile de préciser l'existence ou non de cirrhose annulaire. Par contre, au point de vue cellulaire, il existe des altérations certaines. Les travées sont inégales, parfois avec un noyau assez volumineux, ou un noyau pycnotique; une zone centrale est faite de cellules plus volumineuses, à cytoplasme très clarifié, à noyaux petits, à tendance pycnotique.

Il s'agit incontestablement de lésions dégénératives, vraisemblablement de cellules épuisées après hyperfonctionnement ».



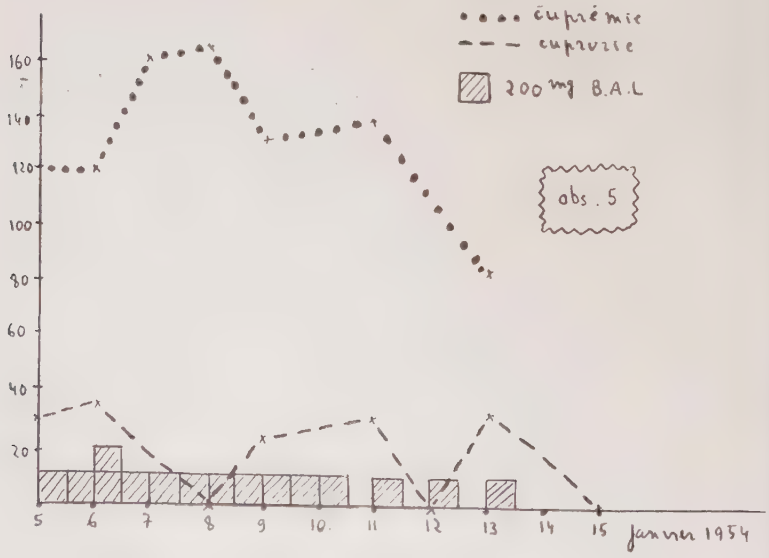
Ponction-biopsie du foie. — Vue d'ensemble.

Métabolisme du cuivre. — Avant tout traitement :

— Cuprémie de base : 120 gammas %;

— Cuprurie : 30 gammas %.

Au cours des injections de B.A.L., peu de modifications furent observées :



Le 21 janvier : cuprurie passant de 12 à 25 gammas, 2 heures après l'injection de 200 mg de B.A.L.

2 février : cuprémie : 85 gammas; cuprurie : 12 gammas %.

4 février : cuprémie : 75 gammas .

Analyse chromatographique des urines : la chromatographie unidimensionnelle, de même que le dosage de l'azote formol montrent une hyperaminoacidurie modérée et variable d'un jour à l'autre, mais indiscutable.

Des chromatographies bidimensionnelles nous ont montré le caractère global de cette hyperaminoacidurie : 14 acides aminés ont pu être séparés.

Nous avons pu obtenir du sang et des urines appartenant à un frère de la malade, et des urines émises par la fille de cette dernière :

— Cuprémie du frère de la malade : 130 γ;

— Cuprurie du frère de la malade : 12 γ %;

— Cuprurie de la fille de la malade : 6 γ %.

Ni l'un ni l'autre ne présentait d'hyperaminoacidurie.

En résumé : une jeune femme de 27 ans a depuis sept ans un tremblement de repos, augmentant très lentement jusqu'en 1952 où, après une grossesse, il s'aggrave et n'est guère influencé par les antiparkinsoniens. Lors de son hospitalisation, cette malade présente un syndrome strié caractérisé par une hypertonie et un tremblement de repos pur, assez différent de celui des syndromes parkinsoniens. Il n'y a pas d'atteinte hépatique clinique ou biologique, mais l'histologie montre d'indiscutables lésions du foie. On est donc en présence d'un syndrome hépato-lenticulaire avec, de plus, une hyperaminoacidurie modérée. Mais il n'y a pas de trouble du métabolisme du cuivre, et un traitement prolongé par le B.A.L. reste pratiquement sans effet.

OBSERVATION 6.

Guy B..., 17 ans, est hospitalisé le 26 février 1954 dans le service du Professeur Delmas-Marsalet pour un syndrome strié.

Celui-ci semble remonter au plus jeune âge; il aurait toujours existé une certaine gêne des mouvements, mais peu importante jusqu'en 1948.

A cette date, le malade présente un épisode hyperthermique avec paralysie des quatre membres en contracture, syndrome algique diffus, à maximum lombaire, impossibilité de parler, troubles de la vision, fièvre à 41°. La maladie aiguë dure un mois et demi.

A la suite de cet épisode, la gêne des mouvements devient plus importante : un tremblement de grande amplitude commence à entraver les gestes usuels, tandis que la parole s'embarrasse, qu'apparaissent des troubles oculaires mal précisés et des céphalées.

En 1950, après quarante-huit heures d'un coma apparu sans prodrome, nouvelle quadriplégie, avec impossibilité de parler, vomissements, troubles de la vue. Ces symptômes régressent après trois semaines, mais il persiste quelque temps une gêne à la marche, et la dyskinésie est définitivement aggravée.

Ces trois dernières années, l'état du malade n'a pas subi de changement notable, mais tout travail est impossible.

L'étude des antécédents est peu fructueuse : naissance difficile (accouchement par le siège), très fréquentes maladies dans l'enfance : rougeole, varicelle, oreillons, angines à répétition. La mère du malade est morte aveugle; on n'a pas de nouvelles de son père qui l'a abandonné. Il a quatre frères et quatre sœurs, en bonne santé.

A son entrée à l'hôpital, la malade présente un état infectieux d'allure grippale — forte hyperthermie, vomissements, céphalées, rachialgies, toux — qui rétrocédera en quelques jours.

Une difficulté de la parole frappe tout d'abord : les mots sont mal articulés, donnant l'impression d'un fort accent étranger.

Il n'y a pas de tremblement de repos. Mais dès que le relâchement n'est plus complet apparaissent au niveau des membres supérieurs quelques mouvements involontaires d'amplitude assez faible et de rapidité moyenne. La dyskinésie n'est manifeste que lors de la fixation des attitudes (épreuve doigt-nez par exemple). Alors apparaît un tremblement d'attitude du type pseudo-sclérose. Lors de la recherche du signe de Mingazzini, on observe du « Flugelschlagen » très caractéristique. L'épreuve de la main guidée ne modifie pas sensiblement le tremblement. Cette dyskinésie, qui prédomine aux membres supérieurs, se retrouve à un degré moin-

dre aux membres inférieurs. C'est vraisemblablement elle qui entraîne la légère instabilité notée à la marche.

Il n'y a pas de trouble du tonus.

On observe ni déficit musculaire, ni signe cérébelleux, ni trouble des sensibilités.

Les réflexes paraissent anormalement vifs aux membres supérieurs. Aux membres inférieurs, ils sont nettement exagérés, avec ostéopériostés et signe de Babinski bilatéral.

L'aire de matité hépatique est diminuée, le point de Murphy un peu douloureux. La rate ne paraît pas augmentée de volume.

Le reste de l'examen somatique est négatif.

Il n'existe pas d'anneau de Kayser-Fleischer.

Examens complémentaires. — Sang : hypercuprémie, de 160 à 190 gammas %; cuivre globulinique, 130 à 170 gammas; cuivre globulinique/total, 73 à 95 %; thymol-test, 20 unités Vernes, pas de floculation; test de Hanger, +.

Protéinogramme (électrophorèse) : protides totaux, 65 g/litre; albumine, 29,9 g; alpha-1-globulines, 2,49; alpha-2-globulines, 7,05 g; bêta-globulines, 8,35 g; gammas-globulines, 16,70 g; rapport S/G, 0,85.

Prothrombine, 100 %; cholestérol, 1,70; urée, 0,25 à 0,35; réactions de Debains, Kahn et Kline négatives; hémoglobine, 85 %; hématies, 4.670.000 (le 16 mars 1954); leucocytes, 14.000; polyneutro, 75 %; poly éosino, 2 %; monocytes, 2 %; lymphocytes, 21 %.

Liquide céphalo-rachidien : 5,06 éléments à la cellule de Nageotte; réactions de Wasserman et du benjoin colloïdal, normales; glucose, 0,60; albumine, 0,25; chlorures, 7,4.

Urines : légère hypercuprurie, de 200 à 300 gammas/24 h. Galactosurie provoquée :

Volume	Galactose %	Eliminé
56	1,80	0,10
60	2,25	0,13
55	1,60	0,08
28	traces	

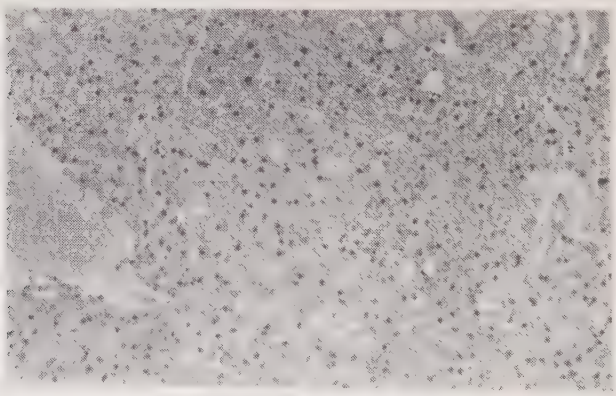
Epreuve au benzoate de soude : acide benzoïque éliminé :

— 1	0,68
— 2	0,78
— 3	0,97
— 4	0,52
	2,95

Ponction-biopsie du foie (examen histologique du Professeur agrégé Leger) : 24 mars 1954.

« Le fragment ne comporte pas d'espace de Kiernan reconnaissable, ni de travées fibreuses. Les travées hépatiques ne sont pas toujours bien ordonnées mais les cellules hépatiques demeurent étroitement juxtaposées. Elles sont pour la plupart polygonales, de taille variable, souvent un peu augmentées de volume. Leur noyau paraît peu modifié, rarement hyperplasique. Par contre, le cytoplasme est souvent abondant, mais presque toujours clarifié et spumeux. Il ne semble exister qu'une stéatose modérée. Il n'y a pas de thrombi biliaire. Il n'y a pas d'image d'atrophie sombre avec pycnose du noyau. La charge glycogénique des cellules semble amoindrie. Certaines cellules sont encore plus clarifiées indiquant un état de dégénérescence plus avancée.

Conclusion : image d'hépatite dégénérative diffuse, sans réaction scléreuse, à type de clarification, avec légère hyperplasie cellulaire et légère stéatose ».

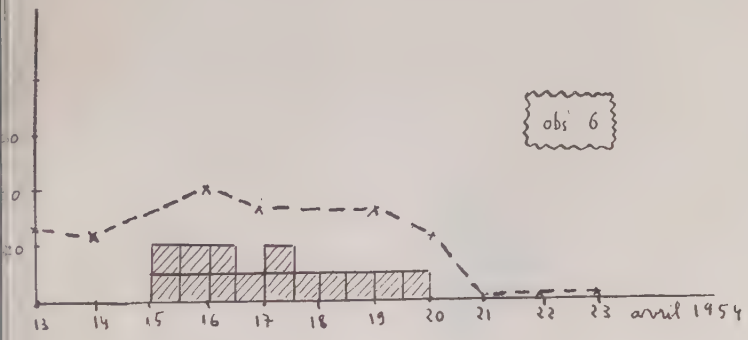


Ponction-biopsie du foie.

Une première série d'injections de B.A.L. est faite du 15 au 0 avril, le malade recevant 800 mg de B.A.L. le premier jour, à aison d'une ampoule de 2 ml toutes les six heures, 600 mg les euxième et troisième jours, à raison d'une ampoule toutes les uit heures, 400 mg les quatrième et cinquième jours.

La cuprémie monte de 160 γ avant toute injection à 178 γ deux eures après la première injection de 200 mg de B.A.L.

Peu de variations de la cuprurie sont notées :



Les injections sont parfaitement tolérées, n'entraînant ni réac-on locale, ni réaction générale.

Aussi, une deuxième cure est-elle entreprise, exactement dans s mêmes conditions, du 1er au 5 mai (2,8 grammes de B.A.L.).

Lorsque le malade quitta l'hôpital le 20 mai, aucune amélio-tion, ni objective, ni même subjective, ne résultait de ce traite-ent.

En résumé : un jeune garçon de 17 ans présente depuis le plus ne âge une dyskinésie, brusquement aggravée en 1948, alors 'il avait 11 ans. Il réalise en 1954 un tableau typique de D.H.L. r l'association d'un syndrome neurologique comparable en tout int à la pseudo-sclérose de Westphal-Strümpell et d'une atteinte p:atique décelée à la ponction biopsie.

Il a une légère hypercuprémie et une aminoacidurie massive, mais l'anneau de Kayser-Fleischer est absent, et le B.A.L. n'entraîne ni hypercuprurie notable ni amélioration clinique.

1 : tyrosine. — 2 : tryptophane. — 3 : phénylalanine. — 4 : valine. — 5 : taurine. — 6 : acide aspartique. — 7 : acide glutamique. — 8 : méthionine. — 9 : thréonine. — 10 : alanine. — 11 : histidine. — 12 : serine. — 13 : lysine. — 14 : arginine. — 15 : microlitres d'urines non hydrolisées; chronatogramme bidimensionnel (collidine butanol).

OBSERVATION 7.

Zora Dau..., 54 ans, ménagère, est adressée au Professeur Delmas-Marsalet le 21 janvier 1954, par son médecin traitant, le docteur Guibert.

Trois ans auparavant étaient apparus progressivement des mouvements anormaux, intermittents des membres inférieurs, prédominant à gauche : lorsque la malade s'asseyait, elle avait l'impression que ses genoux tremblaient. Six mois plus tard, la dys-

kinésie avait gagné son bras gauche qui, de temps en temps, était le siège de secousses rapides.

Et, il y a un an et demi, les troubles s'étaient brusquement aggravés, les mouvements anormaux devenant généralisés. Depuis lors, la dyskinésie persiste, avec des alternations de rémissions et d'aggravation (l'été 1953 fut calme, le mois de novembre très mauvais), atteignant les membres inférieurs et supérieurs, avec une prédominance gauche considérable.

En janvier 1954, les gestes usuels, l'alimentation sont gênés, mais d'une facon variable d'un jour à l'autre. Mme Dau..., qui vit seule, peut s'occuper de son ménage, mais il lui est impossible de coudre, par exemple.

A l'examen, on se trouve en présence d'une femme en bon état général, très brune de teint, mais elle est d'origine nord-africaine. Il existe un tremblement de repos, rapide, régulier, ressemblant au tremblement parkinsonien mais très inconstant. Et, dans le calme absolu, il n'existe pas. Il apparaît lorsque la malade est émue, lorsqu'elle se sent observée. Aux membres inférieurs, il consiste surtout en mouvements de la jambe sur la cuisse, intéressant peu les extrémités. Il est bilatéral. Aux membres supérieurs, il est global, prédominant nettement à gauche. Mais la dyskinésie est surtout un tremblement d'attitude à prédominance distale, apparaissant après un petit temps de latence, dans l'épreuve doigt-nez, par exemple. Son amplitude est assez considérable.

Il n'y a pas de tremblement d'action : les gestes rapidement exécutés ne sont pas gênés. L'épreuve de la main guidée est négative.

Il existe une légère hypertonie, bilatérale : signe de la roue dentée aux membres supérieurs et exagération des réflexes de posture aux membres inférieurs. On note une certaine amimie.

Le reste de l'examen est négatif : pas de signe pyramidal, le foie et la rate ne sont pas palpables.

Au cours de cet examen, la parole semble normale, mais la malade nous dit qu'à certains moments, elle ne peut prononcer immédiatement les mots; elle parle lentement.

Nous ne relevons rien d'anormal dans ses antécédents personnels, héréditaires et collatéraux.

En somme, Mme Dau... présente un tableau évoquant le diag-

nostic de pseudosclérose de Westphal-Strümpell, dont elle paraît bien avoir une forme un peu atypique, d'apparition tardive.

Un ophtalmologiste signale alors la présence d'un anneau de Kayser-Fleischer, mais le Professeur Beauvieux, auquel nous montrons la malade trois mois plus tard, ne retrouve pas la pigmentation cornéenne.

Mme Dau... refuse d'être hospitalisée. Grâce à son médecin traitant, nous pourrons cependant la suivre, pratiquer quelques examens complémentaires et faire une tentative de traitement par le B.A.L.

Examens complémentaires. — 23 janvier 1954 :

Thymol-test, 5; (floculation : 0); test de Hanger, négatif; test de Kunkel, 60 u. Vernes; protides totaux : 77,5 g/litre; albumine, 62; alpha-1-globulines, 4,6; alpha-2-globulines, 7,4; bêta-globulines, 13,6; gamma-globulines, 12,4; rapport S/G, 1,64.

Cuprémie totale : 207 gammas %.

Cuprémie 2 heures après injection de 200 mg de B.A.L. : 225 gammas.

Cuprurie de base : non déterminée.

Cuprurie 2 heures après injection de B.A.L. : 71 gammas/litre.

Azote formol : 1,5.

Pas d'aminoacidurie décelable par les chromatogrammes.

Nous aurons l'occasion de vérifier à plusieurs reprises ces taux de cuivre :

Le 11 février : cuprémie totale, 220 gammas.

Le 15 mars : cuprémie totale, 190 gammas; cuivre globulinique, 184 gammas; Cu globulinique/total, 97 %; cuprémie, 180 gammas %; cuprurie, 40 gammas/litre.

La malade subit quatre cures de B.A.L. à raison de 200 mg matin et soir, pendant dix jours, chaque fois. La drogue fut dans l'ensemble bien tolérée, malgré une douleur locale assez importante après les injections et une lassitude passagère.

Nous eûmes d'abord l'impression d'un résultat favorable : les céphalées dont souffrait Mme Dau... disparaissent. Mais nous pouvons apprécier maintenant les effets de ce traitement avec assez de recul : la dyskinésie ne fut pas modifiée par le B.A.L.

En résumé : une femme de 54 ans constitue en trois ans un tableau rappelant la pseudosclérose de Westphal-Strümpell. Mais,

s'il existe une hypercuprémie totale, il n'y a pas de diminution du cuivre globulinique, pas d'hypercuprurie, pas d'aminoacidurie, pas d'anneau de Kayser-Fleischer. Le B.A.L. donné à doses suffisantes ne modifie pas le syndrome.

OBSERVATION 8.

Jacqueline Nad..., actuellement âgée de 35 ans, est depuis vingt ans à l'hôpital d'Angoulême, dans le service des vieillards et des incurables, parce que des mouvements anormaux la rendent incapable de travailler et même de se suffire à elle-même.

Histoire de la maladie. — Il s'agit d'une prématurée débile (née au huitième mois), mais qui parut normale jusqu'à l'âge de 5 mois. On s'aperçut alors qu'elle ne se tenait pas assise. A un an, elle restait assise, mais ne pouvait s'asseoir seule. Le trouble moteur s'accrut par la suite (marche impossible), mais tous les mouvements anormaux étaient apparus à un an. Elle fut hospitalisée vers cet âge et ne quitta plus l'hôpital. Pendant toute son enfance, elle fut incapable de la moindre activité motrice : on devait l'habiller, la faire manger et boire. Par contre, son développement intellectuel semble avoir été normal : elle parla tôt et acquit en temps voulu le contrôle de ses sphincters. Si elle n'apprit à lire qu'à 11 ans, c'est parce que personne n'avait eu jusque-là le temps de s'occuper d'elle. Elle fit sa puberté à 13 ans, normalement. Elle nous dit d'ailleurs que l'apparition des règles coïncida avec une nette amélioration de son état, tant des mouvements anormaux que de l'hypertonie sous-jacente et qui paraît, pendant cette première partie de l'évolution, avoir été au premier plan du tableau clinique.

Son enfance s'écoula sans incident pathologique notable. Cependant, vers 7 ans, elle avait souvent des poussées de fièvre, inexpliquées, importantes.

De 13 à 27 ans, l'état de Jacqueline Nad... reste inchangé. A l'âge de 27 ans survint un épisode psychiatrique aigu pour lequel un diagnostic rétrospectif est difficile à poser. L'existence d'idées délirantes semble certaine, mais le récit de la malade évoque plutôt le diagnostic de crise névropathique, avec des éléments hystériques indubitables. Cet épisode fut sans lendemain.

Deux tentatives thérapeutiques furent faites; à 10 ans, la malade fut traitée pour « danse de Saint-Guy », sans succès; à 27 ans, du parpanit améliora nettement l'hypertonie, mais fut mal supporté et dut être arrêté. Dès lors, elle prend un peu de gardénal, régulièrement et de temps en temps de faibles doses de parpanit.

Antécédents familiaux. — Ils ne sont pas connus du côté paternel, mais du côté maternel, aucune affection neurologique n'a été notée ni chez les grands-parents (morts), ni chez la mère, dont une sœur a deux enfants bien portants, et dont un frère est mort d'une cirrhose en 1952. La malade est l'aînée de neuf enfants; six sont vivants et bien portants, et ont quatre enfants normaux; les deux autres, jumeaux prématurés, sont morts peu après la naissance.

Etat actuel. — La malade est une grande infirme. Elle se déplace en se traînant par terre, car elle ne peut tenir debout. Elle s'habille seule depuis l'âge de 15 ans; elle mange seule et coupe même son pain, certains jours, mais elle ne peut boire seule.

Elle dit être beaucoup plus gênée par les mouvements parasites qui entravent ses actes, que par une hypertonie qui aurait beaucoup régressé depuis l'enfance.

Le 28 décembre 1954, nous sommes en présence d'une femme de très petite taille (1 m. 40 environ), de morphologie apparemment normale, mais chez laquelle un syndrome extrapyramidal est évident au premier coup d'œil.

Lorsqu'elle est au repos, assise, elle est tassée sur elle-même, asymétrique par suite d'une torsion importante du tronc qui projette l'épaule et l'hémithorax gauche en bas et en avant. Son bras gauche reste à demi-fléchi, la main en hyperflexion, la première phalange étendue, les autres fléchies. Les pieds sont en équinisme très prononcé. Mais dès que la malade n'est plus seule, qu'on lui parle, s'extériorise une dyskinésie importante. La face qui, au repos, est normale, sans contracture, n'est pas figée. Le faciès est mobile, trop mobile, car un spasme gauche intermittent vient le déformer. Lorsqu'elle parle, elle grimace et les mouvements des lèvres sont exagérés, parasités. La tête est agitée en tous sens de mouvements, choréiques par leur rythme. Le tronc est le siège de contorsions continuelles. Si la dyskinésie existe aussi aux membres inférieurs, elle prédomine nettement aux membres supé-

ieurs, et du côté gauche, avec une certaine prédominance listale. Ce sont des mouvements irréguliers, anarchiques, ssez rapides, choréiformés. De temps en temps surviennent de rands mouvements plus amples, intéressant tout le membre, et allure athétosique. Ces mouvements exagèrent l'attitude anor-ale du membre supérieur gauche.

Il n'y a pas de tremblement de repos. Il n'y a ni aux mem-res inférieurs, ni au membre supérieur droit, de tremblement attitude. Mais un tremblement d'attitude indiscutable existe au iveau du membre supérieur gauche : le doigt trouve le nez, mais e peut s'y maintenir. Les mouvements rapidement effectués sont récis; il n'y a pas de tremblement intentionnel. Le signe de la ain guidée est négatif.

La dyskinésie est considérablement influencée par le milieu xtérieur : plus forte en début qu'en fin d'examen, elle augmente rsque quelqu'un entre dans la pièce, lorsque la malade est émue u irritée et lorsqu'elle s'efforce de ne pas bouger.

L'examen montre l'intégrité des nerfs crâniens, l'absence d'hy-ertonie au niveau de la face. La parole est légèrement scandée explosive. La langue est agitée de mouvements de trombone. On e voit pas de cercle vert péricornéen.

Aux membres supérieurs, la force musculaire est conservée. 'hypertonie, qui semble bien exister, et prédominer à gauche, st difficile à apprécier à cause de la dyskinésie. Pas de signes rébelleux. Les réflexes tendineux sont normaux. Pas de trouble es sensibilités.

Au niveau du tronc, on ne note qu'une cipho-scoliose, impor-nte mais réductible, n'existant qu'en position assise ou debout.

Aux membres inférieurs, l'attitude des pieds frappe tout abord : quand les jambes sont étendues horizontalement, ils pa-issent normaux, alors que le passage à la verticale, même si s pieds ne reposent pas sur le sol, détermine une attitude en lgus et équinisme, très importante, mais parfaitement réducti-e. La force musculaire paraît normale, compte tenu du faible lume des muscles. Il semble exister une hypotonie, surtout dis-le. Les réflexes tendineux sont très vifs, avec ostéopériostés, et réflexe cutané plantaire se fait en extension à droite. Les sen-ilités sont normales. Les masses musculaires de la cuisse et du

mollet sont très peu importantes. Un cal s'est développé au niveau du bord interne du pied, qui repose sur le sol chaque fois que la malade est debout ou assise. La station debout et la marche sont impossibles.

Le psychisme de Jacqueline Nad... est loin d'être normal puérilisme, irritabilité, instabilité d'humeur apparaissent à un examen même superficiel. Mais ce sont en réalité des troubles de l'affectivité communs à tous les incurables ayant vécu de longues années en hospice. L'intelligence de la malade est bonne, et même vive. Son jugement n'est faussé que par son optique particulière d'incurable. Elle porte sur les gens et les choses qui l'entourent des critiques pleines de bon sens. Sa mémoire est excellente : c'est elle seule qui nous a raconté son histoire.

Le reste de l'examen est négatif; le foie et la rate en particulier ne sont pas palpables.

Les examens complémentaires suivants ont été pratiqués :

— Recherche d'un anneau de Kayser-Fleischer négative;
— Dosages du cuivre dans les humeurs (3 mai 1954);
— Cuprémie totale à jeûn : 102 gammas %;
— Cuprémie totale après 200 mg de B.A.L. : 130 gammas;
— Cuivre globulinique : 90 gammas, soit 75 % du cuivre total
— Cuprurie avant B.A.L. : 20 gammas %;
— Cuprurie après B.A.L. : 30 gammas %;
— Chromatographie sur papier : quantité et répartition des aminoacides urinaires normales.

En résumé : une femme de 35 ans présente depuis l'enfance un syndrome extrapyramidal d'évolution très lente. Ce syndrome pourrait être considéré cliniquement comme une D.H.L. à symptomatologie anormale, essentiellement choréo-athétosique. Mais il n'y a pas d'anneau de Kayser-Fleischer, pas de trouble du métabolisme du cuivre, pas d'aminoacidurie.

II. Essais de mobilisation du cuivre en dehors du B.A.L.

La valeur thérapeutique du dimercaptopropanol dans le traitement de la D.H.L. est définitivement démontrée. Mais son

utilisation pratique est difficile à cause de son administration par voie parentérale et de sa toxicité.

Nous avons donc essayé de le remplacer. Nos tentatives, disons-le tout de suite, n'ont pas été couronnées de succès.

Le premier produit auquel nous nous sommes adressés est le thiomalate de soude, comparable au B.A.L. quant à son action détoxicante. Mais nous n'en avions à notre disposition que des quantités infimes.

Nous n'avons pu nous procurer du versénate de calcium et c'est pour remplacer ce complexon que nous avons administré à nos malades de l'hydrazide de l'acide isonicotinique.

LE THIOMALATE DE SOUDE

Le thiomalate de soude est un alcool soufré dont le mode d'action est vraisemblablement analogue à celui du B.A.L.

Il a été utilisé en France entre 1947 et 1952 (848 à 858) dans le traitement d'intoxications mercurielles, arsenicales, saturnines et auriques avec des résultats indiscutables. A notre connaissance, le travail le plus récent sur ce sujet est la thèse bordelaise de G. Hoarau (850), inspirée par le professeur Creyx. Depuis lors, la fabrication du 3606 R. P. ayant été abandonnée, aucune autre tentative thérapeutique n'a été faite.

Meidinger (851 et suiv.) a prouvé expérimentalement l'action préventive et curative du thiomalate de soude dans l'intoxication au sublimé chez le lapin. Son efficacité, et sa faible toxicité — dix fois inférieure à celle du B.A.L. — l'ont fait ensuite utiliser en thérapeutique humaine.

C'est un monothiol, de formule :

$$\begin{array}{l} \text{Na } O_2C - CH - CH - CO_2 \text{ Na} \\ \qquad\qquad\quad | \\ \qquad\qquad\quad SH \end{array}$$

Se présentant sous la forme d'une poudre blanche, très soluble dans l'eau, peu ou pas soluble dans les solvants organiques.

La voie d'introduction de choix est la voie intraveineuse (il est possible d'injecter le produit dans les muscles, mais avec des réactions locales fâcheuses : vives douleurs et souvent abcédation). On injecte des doses variables, allant de 1 à 10 grammes par jour, selon la gravité des cas à traiter, par doses fractionnées de 1 à 2 grammes (2 ml. d'une solution aqueuse à 50 %, dilués dans 10 ou 20 ml. de sérum physiologique). Les injections, faites lentement, sont bien tolérées.

La toxicité est faible : chez la souris, la dose léthale est de 1,5 gramme par kilogramme de poids et par voie veineuse, de 3 à 4 grammes par voie sous-cutanée.

Nous devons à l'amabilité du docteur J. David-Chaussée dix grammes de ce produit rarissime. Il s'agit là d'une très faible quantité : c'est la dose thérapeutique pour une journée.

Aussi ne pouvons-nous apporter aucun résultat thérapeutique, mais seulement deux études des variations de la cuprurie provoquées par la drogue.

Germaine S..., malade ayant fait l'objet de notre observation 2, reçut 1 gr. de thiomalate de soude en une seule injection intraveineuse le 15 avril, et 2 gr. le 16 avril.

— cuprurie : 25 γ % avant thiomalate;
— cuprurie : 65 γ % le 15 avril;
— cuprurie : 62 γ % le 16 avril.

Marcel J..., malade de notre observation 3 reçut 2 grammes de thiomalate le 17 avril.

cuprurie : 25 γ % avant thiomalate;
cuprurie : 87 γ % après 2 grammes de thiomalate.

Ces trois injections furent parfaitement tolérées.

Dans les deux cas, le thiomalate détermina donc une élévation significative de la cuprurie, mais cette drogue définitivement retirée du commerce, semble-t-il, ne peut être utilisée dans le traitement de la D.H.L.

L'ISONIAZIDE

C'est une hypothèse du Professeur agrégé E. Neuzil qui nous a conduit à cette étude. Etant donné le puissant pouvoir complexant de l'isoniazide vis à vis du cuivre, « in vitro », ce corps ne pourrait-il, chez les wilsoniens, déplacer le cuivre tissulaire en excès, ou, du moins, freiner l'absorption intestinale du métal ?

Les hydrazides ont en effet la possibilité de former de nombreux complexes métalliques. L'hydrazide de l'acide isonicotinique, en solution aqueuse, fournit avec le sulfate de cuivre un complexe particulièrement insoluble (Sorkin, Roth et Erlenmeyer, cités par Neuzil [869]). Un autre complexe a été décrit par Fallab et Erlenmeyer (cités par [869]). Neuzil et Segonne (867, 868) ont eux-mêmes préparé un certain nombre de nouveaux complexes de l'isoniazide, et sont arrivés à la conclusion que la chélation du cuivre par l'isoniazide était supérieure à celle des autres agents chélatants connus.

Nous avons administré de l'isoniazide à deux de nos malades : une maladie de Wilson (obs. 2), une pseudosclérose (obs. 3).

Mme Sau... a pris du 8 au 25 juin 1954, chaque jour, 10 comprimés de « rimifon », répartis en 5 prises, soit 500 mgr. d'isoniazide par jour pendant 18 jours, puis 4 comprimés par jour pendant 18 jours, soit 200 mgr. par jour. La drogue fut très bien tolérée. Mais elle n'entraîne aucune amélioration objective, ni même subjective (dont l'appréciation aurait été rendue facile par l'extrême compréhension de la malade). Parallèlement, comme le montre le tableau ci-dessous, aucune augmentation significative de la cuprurie ne fut notée :

Date (juin 1954)	6	7	8	9	10	11
Rimifon (mg)	0	0	500	500	500	500
Cuprurie - gammas %	22,5	30	28	35	28	45

Marcel Jeg..., lui, absorbe le 12, 13 et le 14 juin, 500 mgr. d'isoniazide, répartis en 5 prises. Ce traitement est interrompu, le 15 juin, par une tentative de suicide par le gardénal. Il est repris le 20 juin, et continué jusqu'au 20 juillet, soit pendant un mois. Comme pour la malade précédente, aucune amélioration subjective ou objective n'est notée.

Nous pensons que cette expérimentation a duré assez longtemps pour pouvoir affirmer que l'isoniazide n'a réussi ni à déplacer le cuivre tissulaire ni même à freiner l'absorption intestinale de cuivre : alors qu'elle prenait la drogue, Madame Sau... vit ses troubles nerveux augmenter lentement, comme lorsqu'elle ne suivait aucun traitement et qu'une rechute s'annonçait.

III. — Aminoacides et cuivre dans divers syndromes striés.

Nous avons recherché l'aminoacidurie et dosé le cuivre sanguin et urinaire chez plusieurs malades hospitalisés dans le service du Professeur Delmas-Marsalet et présentant un tableau partiellement ou complètement extrapyramidal.

Obs. 1. — Lef..., hémiparkinson post-traumatique.
— Aminoacidurie normale;
— Cuprémie : 135 γ %;
— Cuprurie : 12 γ %.

Obs. 2. — Hilaire Mor...., 54 ans, syndrome parkinsonien grave postencéphalitique.
— Aminoacidurie normale;
— Cuprémie : 130 γ %;
— Cuprurie : 5 γ %.

Obs. 3. — Jean Goa..., 69 ans, dyskinésie apparue pendant la guerre 1914-1918 à la suite d'une importante commotion (bombardement, blessure grave à la cuisse). En 1954, lors de son hospitalisation, présente, augmentés par l'émotion, des mouvements anormaux de l'extrémité céphalique (hochement de tête), des trou-

bles de la parole (saccadée, explosive) et un tremblement d'attitude aux membres supérieurs. Pas d'anneau de Kayser-Fleischer.

— Aminoacidurie normale;
— Cuprémie : 92 γ %;
— Cuprurie : 0.

Obs. 4. — Roland Las..., 20 ans, leucoencéphalite subaiguë probable, après une rubéole à l'âge de 13 ans. Lors de son hospitalisation, en janvier 1954, présente un tableau neurologique complexe, avec une composante pyramidale (réflexes tendineux très vifs, diffusés, signe de Babinski bilatéral, triple retrait des membres inférieurs) et une importante participation extrapyramidale (dystonie d'attitude, faciès figé, grimaçant, troubles de la parole, tremblement de repos important, et surtout tremblement de type pseudoscléreux aux membres supérieurs) pas d'anneau de Kayser-Fleischer.

— Aminoacidurie normale;
— Cuprémie : 110 γ %;
— Cuprurie : 30 γ %.

Obs 5. — Henri Med..., 31 ans. Syndrome hyperkinétique, apparu à l'âge de 17 ans, sans cause déterminante précise. En 1954, syndrome extrapyramidal très important, fait d'un tremblement de repos des quatre membres, « total aussi bien distal que proximal avec hypertonie variable, tremblement d'attitude très marqué, prédominant à droite, avec spasmes oppositionistes lors de l'exécution des mouvements volontaires, sans signe de la main guidée de Froment, troubles de la parole (scandée au point d'être incompréhensible par moments). Pas de signes pyramidaux. Pas d'anneau péricornéen visible à l'œil nu (examen à la lampe à fente non pratiqué). Pas d'insuffisance hépatique biologique, ni à l'autopsie de cirrhose macroscopique, mais lésions histologiques : hépatite dégénérative avec début de sclérose réticulaire).

— Aminoacidurie normale;
— Cuprémie : 152 γ %;
— Cuprurie : 30 γ %.

Obs. 6. — Marcel Aud..., 33 ans. Syndrome mixte pyramidal et extrapyramidal. Leucoencéphalite ?

Syndrome d'hypertonie pyramidale apparu en 1949, évoluant

par poussées, rendant la marche impossible en 1953, complété alors par une dyskinésie complexe et en 1954 une confusion mentale régressive. Examen oculaire négatif.

— Aminoacidurie normale;
— Cuprémie : 100 γ %;
— Cuprurie : 16 γ %.

Obs. 7. — Cam... Chorée chronique.
— Aminoacidurie normale;
— Cuprémie : 126 γ %;
— Cuprurie : 0.

Donc l'aminoacidurie et les troubles du métabolisme du cuivre semblent, dans le cadre des symptômes striés, propres à certaines affections seulement.

C. — DISCUSSION DES RESULTATS

Nos huit observations sont à première vue assez comparables. Cliniquement en effet existe sept fois un syndrome strié proche de ceux décrits par Westphal ou par Wilson et six malades ont une atteinte hépatique plus ou moins manifeste. A ce syndrome hépato-strié est associé cinq fois une hyperaminoacidurie ou un trouble du métabolisme du cuivre, parfois les deux. Et les trois cas où manque ce trouble biochimique sont cliniquement tellement proches des autres que l'on ne peut que s'en étonner.

Mais une analyse même superficielle de ces observations montre qu'en réalité elles doivent être divisées en deux catégories bien distinctes :

— Dans les trois premières, où les signes cliniques et biochimiques de la D.H.L. sont au complet, le B.A.L. accroît singulièrement l'élimination du cuivre, entraînant dans les deux cas où il fut administré à doses suffisantes une amélioration significative des troubles.

— Dans les cinq dernières, au contraire, les symptômes sont dissociés, le trouble du métabolisme du cuivre manque, et le B.A.L. n'a aucune valeur thérapeutique.

Nous devons donc envisager successivement ces deux groupes.

PREMIER GROUPE : Observations 1 (Rac...), 2 (Sau...) et 3 (Jeg...).

Circonstances de survenue.

L'âge relativement avancé où se manifeste la pseudosclérose de notre deuxième malade (30 ans) est tout à fait classique.

Par contre, la date de début des troubles des deux formes wilsoniennes (20 et 30 ans) est plus tardive que dans la majorité des cas relevés dans la littérature. Il est vrai que Germaine Sau... avait déjà depuis longtemps un tremblement lorsqu'elle prêta attention à sa dyskinésie.

Dans les trois cas, les troubles apparurent progressivement sans paraître très spécifiques au début, et, comme cela arrive souvent dans la maladie de Wilson, les malades 1 et 2 furent d'abord considérés comme des parkinsoniens.

Ni Claude Rac..., ni Marcel Jeg.. n'avaient, lorsque leur dyskinésie s'extériorisa, de passé hépato-digestif. Par contre Germaine Sau... n'avait pas fait moins de 7 ictères en une seule année, fait troublant par lui-même, mais qu'il est « a posteriori » impossible d'expliquer.

L'étude des antécédents familiaux de nos malades est fructueuse :

— Non pour Claude Rac... qui semble bien présenter une forme sporadique de la D.H.L. Il faut pourtant noter que nous n'avons fait aucune recherche biochimique dans sa famille.

— Mais il n'est pas sans intérêt de constater que la mère de Germaine Sau... avait une affection extrapyramidale apparue vers l'âge de 20 ans, tandis que son grand-père maternel et un frère de ce grand-père présentèrent eux aussi, tardivement, il est vrai, des syndromes extrapyramidaux. Or Van Bogaert a insisté sur la fragilité particulière des souches wilsoniennes à ce point de vue. Enfin, le frère de la malade, s'il était cliniquement indemne, avait une aminoacidurie anormale.

— Marcel Jeg... faisait partie d'une famille nombreuse à léthalité infantile élevée. Et l'on sait depuis les études de Van Bogaert avec quelle fréquence les familles wilsoniennes sont prolifiques, avec une haute morbidité infantile. Les affections ayant entraîné la mort des quatre enfants ne peuvent être définies. Cependant il est vraisemblable, d'après les dires du malade, qu'une fois au moins une D.H.L. était en cause. Aussi,

malgré la négativité de notre enquête biologique, pensons-nous être en présence d'une forme familiale de D.H.L.

Syndrome neurologique.

L'observation 1 concerne une forme wilsonienne tout à fait typique : prédominance de l'hypertonie sur les mouvements anormaux, évolution rapide. Mais même ici existaient des éléments pseudoscléreux : en 1951, on a noté un tremblement de grande amplitude, surtout intentionnel, avec cabrage de la main guidée, et les paroxysmes hypertoniques évoquent le spasme de torsion. A une période tardive, les rétractions tendineuses et les lésions musculaires fixant des attitudes vicieuses au début réversibles étaient tout à fait remarquables. Wilson les avait déjà décrites, elles ont été peu signalées par la suite.

— Dans l'observation 2, l'évolution fut assez tôt enrayée pour qu'une symptomatologie wilsonienne complète n'apparaisse pas. L'allure de la dyskinésie — danse de tous les doigts, avec des secousses plus fortes sur un fond de tremblement vibratoire —, son apparition dans certaines circonstances particulières faisaient soupçonner une composante pseudosclé-reuse dans un tableau essentiellement wilsonien.

— Enfin, le malade de l'observation 3 réalise une pseudo-sclérose tout à fait typique, à l'exception du signe de Froment, absent en 1948 : la main guidée semblait améliorer le geste et la fonction, et la main ne se cabrait pas avant de saisir un objet.

Nos trois malades eurent des troubles psychiques, allant du simple puérilisme (obs. 1) aux hallucinations (obs. 2) en passant par un état très particulier d'euphorie (obs. 2 et 3), avec labilité de l'humeur et troubles caractériels importants (obs. 3). Jamais nous n'avons constaté d'affaiblissement intellectuel. Le contact de ces malades avec le monde extérieur n'est jamais d'excellente qualité, mais ceci est plutôt sous

la dépendance d'une attitude psychologique due à leur état : ils ont une gêne mécanique de la parole, et sont conscients du caractère spectaculaire — encombrant oserions-nous dire — de leur dyskinésie.

Syndrome pigmentaire.

Nos trois malades étaient porteurs d'un anneau de Kayser-Fleischer bien visible, même à l'œil nu. La semble-cataracte n'existait que dans un cas.

Une pigmentation cutanée anormale, en plaques, était facilement remarquée chez Marcel Jeg..., sujet blond, à peau claire. Chez Germaine Sau..., malade au teint foncé, il était difficile d'apprécier l'existence ou l'absence d'une telle pigmentation.

Syndrome hépatique.

Nos trois observations sont à ce point de vue tout à fait classiques : l'atteinte du foie n'a pratiquement pas de traduction clinique, biologiquement nous sommes loins des perturbations humorales des cirrhoses communes, alors que la glande est, d'un point de vue anatomique, hautement pathologique.

La photographie du foie de Claude Rac... est assez suggestive pour se passer de commentaire histopathologique. Pourquoi une telle cirrhose n'a-t-elle pas de traduction clinique ? Car jamais, sauf, répétons-le, à une phase tout à fait terminale, la souffrance de l'organe ne s'extériorisa cliniquement. Au contraire, dans les cirrhoses banales, ethylocarentielles, la corrélation anatomoclinique est assez étroite, et l'organe ne prend cet aspect atrophique, clouté, qu'à une phase avancée de l'affection : cirrhose « décompensée », avec anasarque et hypertension portale. Deux faits peuvent, à notre avis, rendre compte d'une telle différence. Dans la cirrhose wilsonienne, existe une néovascularisation, connue depuis fort longtemps (Hall) et les cellules à l'intérieur des pseudo-lobules sont en grande partie saines. A l'opposé, dans les cir-

hoses communes, il y a, à côté d'altérations mésenchymateu-es évidentes, des lésions parenchymateuses intenses : les cel-ules des pseudolobules sont malades, d'où en plus d'une gêne la circulation interlobulaire, une entrave à la circula-ion intralobulaire et aux fonctions métaboliques. Ce n'est as sans raison que les cirrhoses malignes, à évolu-ion subaiguë, sont des cirrhoses graisseuses, où les modifica-ions parenchymateuses sont massives. L'association sclérose t stéatose paraît infiniment plus grave que la sclérose seule maladie de Wilson) ou la stéatose isolée (alcooliques).

Nous n'avons sur le foie de Germaine Sau..., que les enseignements fournis par une ponction-biopsie. Histologi-uement, les lésions sont assez comparables au cas précédent, l'exception de la néo-vascularisation qui, ici, n'est pas évi-ente. Cliniquement, rien ne rappelle les cirrhoses communes. L'apparition en mars 1954 de troubles gastriques nous a fait raindre un moment une évolution digestive, mais ils coïnci-daient avec le début d'une grossesse...

Quant à Marcel Jeg..., nous ne savons pas quel était l'état natomique de sa glande. Bien que persuadés de la bénignité de la ponction-biopsie chez ces malades, nous n'avons pas fait ette manœuvre : ses résultats, n'auraient pas modifié un dia-nostic évident, et n'auraient modifié en rien la thérapeutique.

L'exploration biologique du foie, si elle n'a pas montré e tableau sérologique massif habituel aux cirrhoses banales, a tout de même mis en évidence un certain nombre de faits normaux.

Comme nous l'avait déjà laissé prévoir l'étude de la lit-érature, c'est du côté de la fonction biliaire qu'ont été trou-és les altérations les plus constantes. En effet, dans nos trois as, et à des moments variables de l'évolution, la bilirubinémie otale a été augmentée, de façon modérée, mais significa-ive.

Les tests de floculation (Mac Lagan, Hanger, Hunkel, Gros...) ont été souvent positifs, mais de façon dissociée. La positivité du test de Hanger ne nous retiendra pas : elle se voit même chez des sujets normaux. Le thymol-test, beaucoup plus fidèle, peut-être parce que moins sensible, est resté négatif pratiquement tout au long de l'évolution dans le premier cas, alors qu'il était nettement positif dans les cas 2 et 3. Le test de Gros a été positif à des moments où le test de Mac Lagan était négatif. Et c'est le test de Kunkel, au sulfate de zinc, qui nous a donné les résultats les plus constants. Mais il traduit surtout une augmentation des gammas-globulines et celles-ci sont plus exactement mesurables par séparation électrophorétique des protéines. Contrairement à ce que nous avons trouvé dans la littérature, les protéinogrammes nous ont paru assez précocement altérés dans la D.H.L. Les modifications dans la répartition des diverses fractions sont d'ailleurs modérées, et ressemblent fort à celles observées chez les cirrhotiques ordinaires.

Aminoacidurie.

Dans nos trois observations, l'aminoacidurie était massive.

Les urines de Claude Rac... contenaient au moins 16 aminoacides identifiables par chromatographie bidimensionnelle. Ils étaient excrétés à des taux très divers (ce qui d'ailleurs a simplifié considérablement leur identification : étude des chromatogrammes effectués à partir de quantités variables d'urine). Avant hydrolyse, existaient de façon constante chez ce malade 2 spots, non retrouvés après hydrolyse, alors que dans ce dernier cas, les taches correspondant aux acides glutamique et aspartique étaient très intenses. Nous pensons qu'il s'agissait de peptides analogues à ceux identifiés par Uzman et Hood.

Par contre, nous n'avons pas pu les mettre en évidence

chez nos deux autres malades, où 12 acides aminés au moins existaient à l'état libre.

Nous avons été frappés par la ressemblance dans les trois cas entre les chromatogrammes unidimensionnels. Comme le montrent les photographies, cette ressemblance s'accentuait en chromatographie bidimensionnelle. Bien que plusieurs auteurs aient trouvé des types d'aminoacidurie assez différents selon les malades, comme s'il n'existait pas de tableau spécifique d'excrétion, il nous semble que l'hyperaminoacidurie de nos trois sujets avait un « air de famille » très net. Est-il spécifique ? Nous ne le pensons pas, et en donnerons plus loin une preuve.

Pour Bearn et Kunkel (29) l'aminoacidurie varie peu d'un jour à l'autre. Mais d'autres auteurs ont noté les fluctuations journalières retrouvées dans nos cas, et visibles sur les chromatogrammes unidimensionnels effectués en série.

De plus, en accord là-dessus avec Bearn et Kunkel (29) et Uzman (431) nous n'avons pas vu varier l'aminoacidurie sous l'influence du B.A.L. Si l'on admet un rapport entre l'excrétion du cuivre et celle des aminoacides, ce fait semble paradoxal. Bearn et Kunkel proposent l'explication suivante : lorsqu'on donne du B.A.L. à un wilsonien, augmentant ainsi la cuprurie, le cuivre urinaire est fixé au B.A.L., et non plus aux aminoacides, car le dimercaprol est plus avide de métal que les acides aminés.

Métabolisme du cuivre.

Nous n'avons trouvé d'hypercuprémie spontanée que chez notre premier malade. Chez les deux autres, les chiffres trouvés étaient sensiblement normaux, mais ce n'est qu'en cours de traitement que nous avons observé les cuprémies basses signalées par Bearn et Kunkel (28 et 29).

Dans les deux derniers cas, le taux de cuivre globulinique était abaissé, de façon constante et nette. Lorsqu'est mort notre premier malade, nous ne savions pas encore le mesurer.

Dans nos trois cas, existait une hypercuprurie de base, d'ailleurs variable d'un jour à l'autre.

Traitement par le B.A.L.

Le traitement a été dans l'ensemble assez mal supporté, mais de façon très irrégulière. Il nous a semblé qu'il était d'autant mieux toléré par nos malades 2 et 3 que leur surcharge cuprique était plus grande. Une constatation analogue a été faite au cours du traitement des intoxications mercurielles aiguës. Lors des dernières cures pratiquées, le B.A.L. a entraîné des réactions générales et locales infiniment fâcheuses, bien que sans gravité réelle. C'est à cause de ces réactions que nous n'avons jamais osé traiter nos malades en cure ambulatoire.

L'action du B.A.L. sur l'élimination du cuivre urinaire a toujours été nette, comme en témoignent les courbes établies.

Mais c'est surtout sur le syndrome neurologique que son effet est manifeste. Après un temps de latence variable, d'une quinzaine de jours en général, il se produisait d'ordinaire une régression appréciable des symptômes, survenant d'ailleurs presque d'un jour à l'autre. Mais cette amélioration était toujours transitoire, durant le plus souvent un mois ou deux, dépassant rarement trois mois. Il était donc nécessaire de répéter les cures, pour débarrasser l'organisme d'une nouvelle charge cuprique.

On a signalé une atténuation de l'anneau de Kayser-Fleischer chez certains wilsoniens traités par le B.A.L. : le cercle coloré devenait plus transparent, moins homogène. Nous pensons qu'il en a été de même dans nos deux cas, mais, en l'absence de critère précis, nous ne l'affirmons pas.

Nous avons vu que plusieurs auteurs avaient noté une régression du syndrome hépatique sous l'influence du B.A.L. Germaine Sau... (obs. 2) avait, en avril 1953, avant traitement un thymol-test à 46 unités Vernes. Il était à 42 unités en

août, 32 unités en décembre, 25 unités en mars. Le protéinogramme s'était lui aussi légèrement normalisé. Nous savons combien ce critère sérologique est fragile pour affirmer une amélioration, mais nous pensons tout de même que l'insuffisance hépatique de notre malade est moins importante qu'elle ne l'était avant traitement.

DEUXIEME GROUPE : observations 4 (Laf...), 5 (Dub...), 6 (Bou...), 7 (Dau...) et 8 (Nad...).

L'homogénéité biochimique si évidente dans les trois observations précédentes ne se retrouve pas ici.

Syndrome neurologique.

Les observations 4 et 6 réalisaient des pseudosclérose typiques. D'un point de vue clinique pur, rien ne permettrait de différencier leur symptomatologie de celle présentée par Marcel Jeg... (obs. 3) par exemple. La dyskinésie était dans les deux cas un tremblement d'attitude et intentionnel de grande amplitude, exagéré par la fatigue, l'attention, les émotions. Cette dyskinésie avait un caractère familial dans l'observation 4; le frère du malade en était atteint.

L'observation 7 rappelle beaucoup, elle aussi, la pseudosclérose.

Par contre, Paulette Dub... (obs. 5) s'éloignait de la maladie de Wilson comme de celle de Wesphal-Strümpell. Elle présentait un syndrome strié associant à une hypertonie de type extrapyramidal un tremblement de repos, mais l'analogie avec les syndromes parkinsoniens restait lointaine.

Syndrome hépatique.

Nous devons reconnaître qu'il était extrêmement discret dans les observations 5 et 6, où n'existait d'insuffisance hépatique ni clinique ni biologique. Elle n'apparaissait qu'à la

ponction-biopsie, par des altérations purement parenchymateuses. L'atteinte du foie de Laf... (obs. 4), par contre, était plus nette, biologique et histologique. Dans l'observation 7 l'exploration biologique est négative. Elle ne fut pas faite pour la huitième malade.

Le **syndrome pigmentaire** n'existait dans aucune observation.

Aminoacidurie.

Il n'y avait pas d'hyperaminoacidurie dans les observations 7 et 8.

Nous ne retenons pas la légère aminoacidurie présentée par Gaston Laf... Chez cet homme d'âge moyen, insuffisant hépatique léger, et dont le fonctionnement rénal était douteux, elle pouvait ne pas répondre à un mécanisme univoque.

Paulette Dub... avait une hyperaminoacidurie modérée, mais certaine. La comparaison entre les chromatogrammes réalisés chez cette malade et chez les sujets du premier groupe montre qu'elle était différente dans les deux cas. La répartition des spots n'avait pas ici la régularité apparente trouvée pour les urines précédentes. Les chromatogrammes bidimensionnels expliquaient ce fait : étaient surtout excrétés des acides aminés à Rf faible (avec de grandes quantités d'histidine en particulier) les acides aminés rapides (tyrosine, phénylalanine) n'existant qu'à l'état de traces .

Le troisième malade du groupe, Guy Bou..., avait par contre une hyperaminoacidurie massive, et dont le « pattern » était tout à fait comparable à celui des malades du premier groupe.

Ce malade joignait donc à un tableau de pseudosclérose une hyperaminoacidurie analogue à celle trouvée dans nos trois premiers cas de D.H.L. indiscutable.

Métabolisme du cuivre.

Mais ni lui ni les autres n'avaient la deuxième anomalie biochimique de la D.H.L. : ils n'avaient ni diminution du cui-

vre globulinique ni hypercuprurie. Chez ces cinq sujets, en effet, la proportion du cuivre lié aux globulines précipitées par le sulfate d'ammonium à demi-saturation était, par rapport à la cuprémie totale, normale, tandis que la cuprurie de base était comparable à celle trouvée chez nos sujets témoins.

Seule la cuprémie totale était anormale chez ces malades. Un peu élevée chez Paulette Dub..., elle était nettement augmentée chez Guy Bou... et M^me^ Dau... et cela à des examens répétés.

Nous avons mesuré le cuivre sérique total et le cuivre globulinique chez nos malades et chez des sujets « témoins ».

Nos résultats sont résumés dans le tableau suivant:

Diagnostic	Cuprémie totale	Cuivre globulinique	Cuivre glob. % cuivre total
hépatostrié (obs. 2), Sau... ..	100	40	40
hépatostrié (obs. 3), Jeg...	80	45	56
hépatostrié (obs. 6), Bou... :			
15 mars 1954	175	140	80
25 mars 1954	178	170	95
14 avril 1954	162	130	80
Id. ap. B.A.L.	190	140	73
strié (obs. 7), Dau...		184	97
strié (obs. 8) Nad...	120	90	75
ssynergie cérébelleuse, Col... ..	120	100	83
lancolie présénile, Pal...	160	140	87
ossesse, Cau...	230	210	87
ossesse, Fri...	310	287	91

De ce tableau ressort nettement l'opposition entre les malades atteints de D.H.L. certaine (obs. 2 et 3) et les autres.

Influence du B.A.L.

Quatre malades se rapprochaient ainsi plus ou moins de la D.H.L. classique : syndromes striés apparus chez des sujets jeunes, ayant une fois un caractère familial, atteinte

hépatique discrète, hyperaminoacidurie deux fois, hypercuprémie deux fois. Le cinquième était cependant de début tardif.

Les antiparkinsoniens semblaient peu efficaces contre ces dyskinésies.

Aussi avons-nous essayé de traiter ces malades par le B.A.L. Nos quatre traitements se sont soldés par des échecs.

Dans le cas de Laf... (obs. 4) nous avons d'abord attribué cet insuccès à une insuffisance des doses employées.

Mais Paulette Dub... (obs. 5) et Guy Bou... (obs. 6) ont reçu des doses de dimercaprol comparables à celles qui ont amélioré les wilsoniens authentiques déjà traités. Or, ces doses suffisantes n'ont amené ni hypercuprurie ni amélioration clinique.

Il en fut de même pour Bou... et Dau...

Et nous pensons maintenant que l'explication de nos quatre échecs est univoque : le B.A.L. n'a pas agi parce qu'il n'y avait pas à la base de ces syndromes de lésion biochimique par surcharge en cuivre.

LA PLACE DE LA D.H.L. DANS LES SYNDROMES STRIES

Dans un dernier chapitre, nous voudrions, à la lumière de la littérature et de nos observations personnelles, essayer de placer la D.H.L. dans le cadre des affections extrapyramidales.

La coexistence chez un même malade d'un syndrome extrapyramidal, d'une cirrhose du foie, d'une pigmentation cornéenne, d'un trouble du métabolisme des aminoacides et du cuivre réalisant un tableau bien particulier, la D.H.L. ne devrait, en principe, poser aucun problème de diagnostic ou de nosologie. Mais le syndrome extrapyramidal n'est pas pathognomonique, il est parfois même très atypique, la cirrhose est latente, l'anneau vert n'existe classiquement que dans 60 % des cas, et les anomalies biochimiques sont de connaissance trop récente pour que leur importance ait été définitivement jugée.

Nous ne nous étendrons pas sur tout un groupe de syndromes extrapyramidaux, survenant les uns dans la première enfance, les autres à un âge relativement avancé de la vie (pseudosclérose spastique de Creutzfeldt Jakob) et qui n'ont en commun avec la D.H.L. que la possibilité d'une atteinte prédominante du striatum. Ils réalisent cliniquement un tableau de rigidité avec choréoathétose, associés souvent à des symptômes pyramidaux et à des troubles mentaux. Anatomiquement, ce sont essentiellement les états marbrés, les états dysmyéliniques du striatum ou des dégénérescences de la substance blanche, « scléroses cérébrales ». Leur étiologie est très diverse : encéphalopathies infantiles, séquelles d'affections obstétricales, néonatales, d'encéphalites primitives ou

des maladies infectieuses de l'enfance, affections « dégénératives » enfin, d'allure primitive.

Le diagnostic de syndrome parkinsonien est très souvent posé devant une D.H.L. au début. L'argument fréquence joue évidemment en sa faveur. L'âge d'apparition de la maladie de Parkinson est très différent, et la confusion n'est guère possible. Le diagnostic de syndrome parkinsonien postencéphalitique sera confirmé ou infirmé par une analyse plus attentive de la dyskinésie, la notion de tremblement d'attitude, de spasmes oppositionistes, l'existence ou l'absence de troubles hépatiques, oculaires et métaboliques, et l'étude des antécédents. (En réalité, une encéphalite marque parfois le passé des wilsoniens, ce qui n'est pas pour simplifier le problème). La paralysie agitante juvénile primitive de Ramsay-Hunt qui « paraît avoir droit de cité en pathologie » (Van Bogaert [555]) est, dans certaines formes atypiques ou au début de leur évolution, proche cliniquement de la D.H.L. Les phénomènes excito-moteurs — tremblement de repos, spasmes, mouvements choréiformes ou athétosiques — prédominent en effet alors sur l'hypertonie. Mais, anatomiquement, l'atteinte du système pallidal est toujours très importante, et, dans les cas où il fut vérifié, le foie était intact.

Au cours de la syphilis (paralysie générale, syphilis cérébrale, striatite syphilitique), pourront apparaître des symptômes rappelant la maladie de Wilson. Le contexte, l'âge du sujet, aideront au diagnostic.

On a cité des cas d'hémorragies, de tumeurs lenticulaires, d'hypertension intracranienne réalisant des syndromes wilsoniens.

Certaines intoxications donnent des tableaux pouvant momentanément en imposer pour une D.H.L.

L'intoxication par l'oxyde de carbone provoque parfois une nécrose bilatérale et symétrique des deux globus pallidus. Ainsi Wimmer (651) (1925) décrit chez un homme âgé l'apparition, au réveil d'une intoxication par l'oxyde de carbone, un

tremblement d'attitude de grande amplitude, augmenté par les émotions, limité au bras droit. Et Chavany (562) (1931) relève dans un certain nombre de cas des manifestations hypertoniques de type pallidal ou parkinsonien, avec ou sans mouvements choréiformes.

L'intoxication par le bromure de méthyle avec son tremblement localisé aux membres supérieurs et son syndrome cerebelleux peut être à l'origine de tableaux tout à fait comparables à la pseudosclérose (614), de même celle par le sulfure de carbone réalisant le syndrome de Quarelli.

L'intoxication par le manganèse réalise aussi des syndromes striés. Il s'agit presque toujours d'intoxication professionnelle chronique, et les symptômes apparaissent après un an ou deux de contact avec le métal. Des troubles de la parole ou de la marche en marquent le début. Puis est réalisé le « parkinsonisme manganique » ressemblant beaucoup aux syndromes parkinsoniens postencéphaliques : visage en masque, sialorrhée, troubles de la parole, troubles de la sudation, hypertonie et akinésie, tremblement tardif, tantôt de repos, tantôt d'attitude ou intentionnel, parfois léger affaiblissement mental. Ce syndrome peut d'ailleurs régresser si le malade est soustrait précocement au toxique. On a aussi signalé, dans certains cas, la coexistence d'une cirrhose.

Le parkinsonisme manganique a pu être réalisé expérimentalement chez l'animal (Lewy et Tiefenbach [601], Grunstein et Popova [587]). Anatomiquement, les lésions expérimentales sont assez diffuses, prédominant sur les corps striés, touchant ensuite le cortex. Histologiquement, on constate un épaississement des parois vasculaires et parfois des vaisseaux néoformés, avec gonflement et dégénérescence de l'épithélium. Par place existent aussi des altérations aiguës des cellules nerveuses, mais pour Lewy et Tiefenbach (601) les lésions vasculaires sont primaires. Sourate pense aussi, sans l'affirmer, que chez l'homme, l'atteinte des vaisseaux est primitive. Expé-

rimentalement, les lésions hépatiques sont assez fréquentes (Dervillee, L'Epée et coll. [575]).

Enfin, dans l'hydrargyrisme peut se voir aussi un syndrome strié. Il est connu sous le nom de « tremblement mercuriel ». Fréquent surtout au début du siècle (miroitiers, travailleurs de l'industrie des peaux), il est devenu rare grâce à la prévention meilleure des maladies professionnelles. Les mouvements anormaux y sont de type variable, souvent complexes (tremblement de repos d'allure parkinsonienne, petits mouvements anormaux de la face lors de la phonation, très caractéristiques, tremblements intentionnel et d'attitude de grande amplitude, ressemblant à celui de la pseudosclérose). La parole est lente, monotone, scandée, le faciès figé, avec souvent une contracture wilsonienne, signe de la roue dentée et exagération des réflexes de posture. On a décrit aussi des signes cérébelleux avec démarche ébrieuse, adiadococinésie, dysmétrie, mais le nystagmus est exceptionnel et ces troubles sont peut-être sous la dépendance des lésions striées. Des troubles neurovégétatifs toujours marqués complètent ce tableau d'allure parfois grave et qui, comme le parkinsonisme manganique, ne régresse que par soustraction du sujet au toxique.

Deux affections surtout retiendront notre attention, la première parce qu'on a voulu faire de l'iso-immunisation une pathogénie de la D.H.L., la seconde parce qu'il s'agit très probablement d'une affection métabolique très proche dans son mécanisme de la maladie de Wilson.

L'ictère nucléaire est un syndrome anatomo-clinique du jeune enfant décrit par Schmorl (610) (1903) dû à une iso-immunisation par incompatibilité entre le sang de la mère et celui de l'enfant (facteur rhésus, mais pas exclusivement).

Cliniquement, l'affection débute à la naissance. Au stade aigu, coexistent un ictère, essentiellement hémolytique, avec hépato-splénomégalie, et un syndrome extrapyramidal précoce, assez uniforme (Coquet [565] et Van Bogaert [558]) : c'est un

tat permanent ou paroxystique de rigidité striée, avec tendance à l'opisthotonos, et des mouvements involontaires inconstants. Lorsque l'enfant survit — et les survies au-delà de 2 ans sont rares —, persistent des séquelles neurologiques. Il existe des formes frustes mais dans les formes complètes, le syndrome extrapyramidal évolue toujours dans le même sens : la rigidité opisthotonique fait place à un tableau de choréo-athétose. La rigidité persiste sous forme de paroxysmes, véritable dystonie de torsion. La choréo-athétose est tantôt absolument indifférenciable de la choréo-athétose des encéphalopathies infantiles, tantôt remarquable par l'importance de l'atteinte faciale et la discrétion des mouvements aux membres supérieurs (Coquet [565]).

Anatomiquement, la coloration jaune du cerveau, en général irrégulièrement répartie est très caractéristique. Au stade précoce, les lésions sont surtout périvasculaires, peu gliales, débordant largement les zones pigmentées (Dereymacker [572]). Au stade de séquelles, la raréfaction cellulaire s'accompagne de prolifération gliale (Van Bogaert [558]) de démyélinisation palliale et du corps de Luys, donnant un état dysmyélinique (Meyer et Earl, Van Bogaert [558]). Le foie est le plus souvent intact.

Eyquem (581) a pu reproduire expérimentalement cet ictère nucléaire, dû à un conflit antigènes-anticorps dans le tissu cérébral même (anticorps cyto-toxiques et réaction de type allergique probablement surajoutée).

Les circonstances d'apparition, les lésions anatomiques cérébrales, l'intégrité hépatique en font une entité sans aucun rapport avec la maladie de Wilson, dans laquelle, d'autre part, on n'a jamais pu mettre d'iso-immunisation en évidence.

La maladie d'Hallervorden-Spatz, état pigmentaire pallido-rubré.

C'est une affection hérédo-familiale rare, atteignant souvent plusieurs enfants d'une même famille. Elle débute le plus

souvent dès la naissance ou les premières années de la vie, beaucoup plus rarement dans la deuxième enfance. Son début est insidieux, et l'évolution lente et progressive. Les principaux signes en sont une rigidité extrapyramidale avec attitude en flexion, prédominant aux membres inférieurs, avec exagération des réflexes de posture, des réflexes tendineux vifs, sans signe de Babinski, et une idiotie plus ou moins accentuée. On y signale de plus des crises épileptiformes et surtout des mouvements athétosiques ou choréo-athétosiques, qui manquent rarement. L'hypertonie entraîne un pied équin et des troubles de la parole.

Anatomiquement, le globus pallidus frappe par sa coloration jaune ou ardoisée, très caractéristique. Histologiquement, les altérations prédominent dans le pallidum et la portion réticulée de la substance noire, consistant en état dysmyélinique du pallidum, plus rarement état marbré du noyau lenticulaire, avec des altérations plus ou moins importantes des cellules nobles. Mais est surtout intéressante l'infiltration pigmentaire élective du pallidum, formée de granulations bleu-vert ou jaunâtre dans les cellules nobles, la névroglie et l'adventice des vaisseaux. La nature de ce pigment, qui prend cependant intensément les colorants du fer (Perls) est de nature inconnue. Le foie est intact.

Syndromes hépato-striés.

Nous allons maintenant envisager — et c'est là à nos yeux un point très important — les problèmes posés par un certain nombre d'observations publiées évidemment sous le titre de « syndrome hépato-lenticulaire », puisque associant un syndrome strié et des lésions hépatiques. Le début des troubles à un âge avancé, la nature de la dyskinésie, le contexte les éloignent en général des affections décrites par Westphal, par Strümpell et par Wilson. De l'avis des auteurs qui les ont publiés, ces syndromes hépato-lenticulaires sont « difficilement classables ».

Nous n'en donnerons que quelques exemples :

Van Woerkom (622) décrit deux cas de cirrhose avec ascite, dèmes s'accompagnant de troubles extrapyramidaux (rigi- té, tremblement), de périodes de somnolence et de trou- es mentaux (crises d'irritabilité et d'agitation dans le pre- ier cas, délire hallucinatoire dans le deuxième), chez des alades proches de la cinquantaine. Von Economo et Schil- r (578) parlent d'affections motrices extrapyramidales pré- niles avec cirrhose du foie.

Demole et Redaillé (570) héistent à porter le diagnostic D.H.L. devant les deux observations suivantes, qu'ils clas- nt finalement « en marge de la D.H.L. » : un Italien jusque sans histoire, commence à 54 ans (1915) à faire d'impor- nts excès éthyliques. Il maigrit, son humeur change et il réformé deux ans plus tard (1917) pour cirrhose hypertro- ique avec ascite. Il continue à boire et bientôt apparaissent troubles graves du caractère et du comportement. Il pré- nte des crises répétées de somnolence durant chacune plu- urs jours. En 1920, survient un coma de 48 heures, avec ousses musculaires. Cinq mois plus tard, apparaissent des oclonies et un tremblement. Il présente alors un affaiblisse- nt mental net. En 1921, survient un épisode confusionnel ressif, puis un état démentiel complet, un ictus et le malade it par mourir dans un tableau hypertonique progressif outissant à l'akinésie. L'autopsie montre une cirrhose nodu- re et des lésions nerveuses prédominent au niveau des aux gris (lésions vasculaires, foyers de désintégration len- ulaire, prolifération névroglique).

La deuxième observation concerne une femme de 60 ans, , à 58 ans, après 20 ans d'éthylisme avéré commence à sentir quelques troubles (gastrite, subictère, polynévrite). n an elle devient désorientée, confuse, tandis qu'appa- ssent des symptômes extrapyramidaux : tremblement inten- el et d'attitude aux membres supérieurs, hypertonie aux mbres inférieurs. Elle meurt de surinfection dans un tableau

de délire hallucinatoire. L'autopsie montre une cirrhose graisseuse et au niveau des ganglions de la base des altérations vasculaires, un état vacuolaire et une prolifération névroglique avec noyaux vésiculeux d'Alzheimer.

Marchand et Courtois (602) ont étudié une femme de 30 ans qui jusqu'à l'âge de 5 ans avait fait des convulsions. Elle eut alors un épisode « encéphalitique » suivi de l'apparition d'un tremblement intentionnel avec mouvements choréo-athétosiques, dysarthrie et imbécillité. Il n'y avait pas d'anneau de Kayser-Fleischer.

Guillain, Fiessinger, Mollaret et Delay (657) ont en 1938 publié l'observation d'une malade hospitalisée pour troubles psychiques et mouvements involontaires des extrémités. Cette malade présenta vers l'âge de 35 ans plusieurs ictères successifs, et, peu à peu, un subictère chronique, avec hépatosplénomégalie. On porta le diagnostic de maladie de Hanot. Dix ans plus tard apparurent des troubles nerveux : affaiblissement mental, parole scandée, explosive, mouvements choréiformes et tremblement intentionnel des membres supérieurs.

Lhermitte, Ey, Ajuriaguerra et Bernard (672) ont vu apparaître à l'âge de 60 ans chez une femme qui par ailleurs présentait des troubles mentaux depuis de longues années, des symptômes de la série wilsonienne : attitude et faciès spéciaux, grimaces, tremblement. L'étude histologique de ce cas montre une stéatose hépatique et un état marbré des corps striés et du thalamus.

Cloesges et Norpoth (564) citent une observation comparable.

Cattan, Ajuriaguerra et leurs collaborateurs (641) ont rapporté le cas d'un adulte qui, au cours d'une anémie hémolytique acquise, fit une cirrhose atrophique et des troubles nerveux parmi lesquels les symptômes extrapyramidaux tenaient une grande place.

Guillain, Bertrand et Mme Godet-Guillain (658) viennent de publier l'observation suivante : femme qui à 35 ans fit

usieurs poussées ictéro-ascitiques. A 44 ans, troubles psychi-es (à type dépressif), difficulté progressive de la parole, oubles de la marche, fatigabilité. A l'examen, coloration bru-tre des téguments, hépatosplénomégalie, léger tremblement tentionnel avec instabilité choréiforme, discret syndrome ramidal, dysarthrie importante. Pas d'anneau de Kayser-eischer. A 45 ans, poussée d'ictère, aggravation des trou-s psychiques et mort par broncho-pneumonie. L'autposie ontra une cirrhose hépatique et une dégénérescence spon-ieuse symétrique du putamen et des circonvolutions frontales; niveau des foyers de spongiose, il y avait des cellules d'Al-eimer. Les lésions corticales prédominaient nettement sur lésions nucléaires.

Le cas de Greenfield (165) est le suivant : sa malade fit à ge de 5 ans une jaunisse, à la suite de laquelle se constitua e cirrhose. De 8 à 18 ans, se produisent des crises doulou-ses abdominales avec gonflement abdominal et splénoméga-. De 20 à 30 ans apparaissent d'autres signes d'atteinte hépa-que. Les symptômes nerveux débutent alors : à 37 ans, elle ccie une rigidité parkinsonienne à un tremblement intention-l, de la dysarthrie et des troubles psychiques. A 40 ans, les ouvements anormaux deviennent athétosiques, des signes ramidaux apparaissent et la malade fait plusieurs attaques oplectiformes avec coma, durant quelques heures seulement. e meurt de bronchopneumonie à 41 ans. L'autopsie montre e cirrhose nodulaire, une atrophie frontale, une prolifera-n gliale dans les corps striés mais surtout le cortex. Il n'y nit pas d'anneau vert péricornéen, pas de trouble du méta-isme du cuivre et la discrète hyperaminoacidurie trouvée it celle d'une cirrhose.

Inose (200) a réuni quatre observations comparables, cal-ées sur le même modèle : des femmes en général (3 de ses 4 personnels, et d'autres cas relevés dans la littérature japo-se) commencent entre 30 et 50 ans une maladie qui évoluera on les cas en 5 à 30 ans. Ce sont des alcooliques. Le pre-

mier symptôme est une perte périodique de la conscience, véritables comas récidivants. Puis apparaissent des troubles pyramidaux, extrapyramidaux et cérébelleux. Anatomiquement le foie est le siège d'une cirrhose graisseuse, le système nerveux présente des lésions très étendues, dégénératives, avec des foyers de ramollissement et peu de réactions gliales.

Excrétion des aminoacides et du cuivre dans les syndromes striés autres que la D.H.L.

La connaissance du substratum biochimique de la D.H.L. a amené plusieurs auteurs à rechercher la présence éventuelle de perturbations analogues dans d'autres affections extrapyramidales et différentes maladies neuromusculaires :

Il n'y avait pas d'anomalie du métabolisme du cuivre chez 2 parkinsoniens du Cumings (88).

Porter (318) a étudié :

— 4 cas de chorée de Huntington;

— 2 cas de maladie de Parkinson;

— 2 cas de paraplégie spastique familiale;

— 2 cas de myopathie.

La détermination de l'azote alphaaminé par la méthode à la ninhydrine, l'étude chromatographique des urines, le dosage de la cuprurie par le diethyldithiocarbamate ont donné dans tous les cas des résultats normaux.

Spillane, Kayser et Parker (385) n'ont pas trouvé d'aminoacidurie dans :

— 4 cas de chorée de Huntington;

— 2 choréo-athétoses congénitales;

— 6 myopathies.

Tupin et coll. (823) trouvent des cuprémies et des cuprurie normales dans la chorée.

Mais l'enquête la plus considérable est celle de Cumings (90) qui a démontré l'absence de cuprurie et d'aminoacidurie chez 33 malades :

— 3 cas de chorée de Huntington;

— 2 syndromes cérébelleux et extrapyramidaux;
— 1 ictère nucléaire;
— 1 maladie de Parkinson;
— 1 sclérose en plaques;
— 2 oligophrénies phénylpyruviques;
— 1 tabès;
— 2 encéphalopathies de Wernicke;
— 1 spasme de torsion;
— 1 tremblement familial;
— 1 tremblement intentionnel d'un membre supérieur;
— 2 chorées;
— 2 choréoathétoses;
— 5 maladies de Creutzfeldt-Jakob, dans une même famille;
— 1 spasme de torsion;
— 1 lésion hémisphérique;
— 1 maladie des tics;
— 5 affections diverses, chorées congénitales ou myopathies.

Grossiord et coll. (586) dans un syndrome strié atypique (maladie de Hallervorden-Spatz ?) trouvent une aminoacidurie et un cuprurie normales.

Ainsi, les deux anomalies biochimiques peuvent, jusqu'ici être considérées comme pathognomoniques de la D.H.L., lorsqu'elles sont associées à un syndrome strié.

Absence d'aminoacidurie et de cuprurie dans la D.H.L.

A l'exception d'un cas de Cumings (88), toutes les observations complètes de D.H.L. publiées ces dernières années mentionnent la présence des deux anomalies biochimiques.

*
* *

Cette rapide revue de la littérature confirme, nous sem-

ble-t-il, les conclusions que nous tirions de nos propres observations :

La D.H.L., même si son syndrome neurologique s'écarte des tableaux décrits par Wilson, Westphal et Strümpell, est toujours faite de l'association à des signes neurologiques, correspondant à une atteinte élective du striatum, d'une cirrhose latente, et de troubles métaboliques nettement définis.

Elle s'écarte ainsi des encéphalopathies infantiles, des syndromes parkinsoniens, des rares syndromes wilsoniens « acquis » et d'affections lui ressemblant, mais dues à des toxiques exogènes. Elle n'est pas une séquelle d'ictère nucléaire et si l'on peut soupçonner une pathogénie métabolique à la maladie de Hallervorden-Spatz, il s'agit cependant d'une affection nettement différente.

Les problèmes nosologiques les plus difficiles sont posés par les syndromes hépato-striés. Ceux-ci nous semblent correspondre parfois à des affections vasculaires chez des gens âgés, mais être le plus souvent les complications nerveuses d'affections hépatiques (hépatite et surtout cirrhoses) ou de l'alcoolisme chronique : épisodes de stupeur récurrente chez les cirrhotiques, sur lesquels insistait récemment le Professeur agrégé Bergouignan (634), et très fréquemment, encéphalopathies carentielles de Gayet-Wernicke. Jamais dans ces symptômes hépato-striés ne sont retrouvés les stigmates biologiques de la D.H.L. L'hyperaminoacidurie que l'on peut observer dans ces états est d'origine hépatique, avec hyperaminoacidémie; il peut y avoir une hypercuprémie, mais avec augmentation du cuivre globulinique, il n'y a jamais d'hypercuprurie ni d'anneau de Kayser-Fleischer.

Enfin, dans le cadre des affections extrapyramidales, le trouble du métabolisme du cuivre est propre à la D.H.L.

Ainsi, nous tentons d'ébaucher une distinction entre dégénérescence hépato-lenticulaire (maladie groupant les tableaux décrits par Wilson et par Westphal et Strümpell) et syndro-

mes hépato-lenticulaires (ou plutôt syndromes hépato-striés, dans lesquels tantôt l'atteinte centrale et la cirrhose coïncident, tantôt les lésions nerveuses sont sous la dépendance de l'insuffisance hépatique). Nous ne prétendons pas faire là œuvre originale : Inose au Japon, Greenfield et Cumings en Grande-Bretagne ont le même souci nosologique.

CONCLUSIONS

Les progrès réalisés dans les diverses branches de la médecine entraînent un remaniement constant des cadres nosographiques. Un auteur découvre-t-il une maladie nouvelle qu'aussitôt les cas s'en multiplient, permettant de mieux définir l'affection et de compléter le canevas dessiné par le premier chercheur. Mais à peine cet effort de synthèse est-il achevé que le cadre de l'entité nouvelle éclate : il contenait des éléments hétérogènes, et la maladie devient syndrome.

Ainsi en est-il pour la D.H.L. qui, à la lumière des acquisitions biochimiques récentes, doit être démembrée. Greenfield (165), Cumings (90) et Inose (200) viennent de mettre en doute l'unité anatomo-clinique de cette affection. Les observations que nous venons de rapporter sont avant tout une contribution à ce travail de démembrement. Il nous apparaît en effet que le critère clinique, syndrome strié associé à une cirrhose hépatique, doit se doubler d'un critère biologique, objectivant un trouble du métabolisme du cuivre, et sans lequel le diagnostic de maladie de Westphal-Strümpell ou de Wilson ne peut plus être porté.

En effet :

1° Comme le montrent nos trois premières observations, il existe des maladies souvent familiales qui réalisent un tableau clinique assez univoque, se rapprochant tantôt de la dégénération lenticulaire progressive de Wilson (obs. 1 et 2), tantôt de la pseudosclérose de Westphal-Strümpell (obs. 3). Elles unissent un syndrome strié à une cirrhose du foie, remarquable par le contraste entre sa latence clinique et l'intensité des lésions anatomiques.

Ces affections hépato-lenticulaires s'accompagnent d'une hyperaminoacidurie globale et massive (obs. 1, 2 et 3), indépendante de l'insuffisance hépatique.

Il existe en outre un trouble du métabolisme du cuivre, facilement mis en évidence de trois manières :

— Anneau péricornéen de Kayser-Fleischer (obs. 1, 2 et 3) dû à une surcharge cuprique de la cornée et reflet d'une surcharge métallique des tissus beaucoup plus diffuse (noyaux gris, foie, peau).

— Taux anormalement bas du cuivre lié aux globulines du sérum (obs. 2 et 3), dû à la carence en céruloplasmine qui, jusqu'ici, paraît spécifique de l'affection.

— Hypercuprurie, existant spontanément et augmentée par l'administration de B.A.L. (obs. 1, 2 et 3).

La découverte chez un malade de la triade : troubles hépato-lenticulaires, hyperaminoacidurie, dyscuprie, entraîne une sanction thérapeutique : le B.A.L. qui, grâce à son affinité pour le cuivre, débarrasse l'organisme du métal en excès, d'où une rétrocession des symptômes, parfois très importante (obs. 2), parfois incomplète (obs. 3).

Le B.A.L. agissant en vertu d'un mécanisme très général, formation de complexes moins toxiques que le métal, il est vraisemblable que d'autres agents s'unissant comme lui aux métaux lourds pourraient être utilisés en thérapeutique (thiomalate, complexons).

La D.H.L. apparaît donc comme une maladie métabolique mais sa pathogénie reste incomplètement élucidée. La dyscuprie semble à la base de l'affection, tandis que la place de l'aminoacidurie est encore à préciser.

Ainsi, le terme de « Dégénérescence hépato-lenticulaire » est devenu impropre, puisqu'il s'agit d'une maladie métabolique et non d'une dégénérescence. Nous proposons de lui substituer le terme de « maladie hépato-lenticulaire ».

2° Comme le montrent nos 5 observations, à côté de cette

« maladie » hépato-lenticulaire, existent des « syndromes » hépato-lenticulaires.

Cliniquement, ils sont indissociables de l'affection précédente. Les caractères donnés comme critères spécifiques de la D.H.L. ne peuvent les différencier. Ni l'épreuve du geste accompagné, ni les autres variations de la dyskinésie dans des conditions où intervient un facteur psychique, affectif, n'ont de valeur absolue.

Ils peuvent s'accompagner d'une hyperaminoacidurie très comparable à celle des malades précédents (obs. 6). Cette hyperaminoacidurie n'est pas, elle non plus, spécifique de la maladie hépato-lenticulaire. Des études métaboliques poussées s'imposent d'ailleurs, pour préciser le rôle de cette excrétion anormale d'acides aminés.

Par contre, ces syndromes hépato-lenticulaires ne s'accompagnent jamais de la dyscuprie caractéristique : pas d'anneau de Kayser-Fleischer, pas de diminution du cuivre globulinique, pas d'hypercuprurie.

Le B.A.L. n'a aucune action sur eux : il n'y a pas de surcharge cuprique à leur origine, non plus, vraisemblablement que d'un autre métal lourd se comportant vis à vis des enzymes cellulaires comme le cuivre.

La pathogénie de ces syndromes hépato-lenticulaires est actuellement aussi obscure que celle de la maladie hépato-lenticulaire jusqu'en 1948.

Seule l'étude d'un plus grand nombre de malades pourra montrer les rapports entre syndromes et maladie hépato-lenticulaire. Dans l'état actuel des choses, nous estimons ne pouvoir porter ce dernier diagnostic qu'en présence de la triade biochimique (en particulier anneau de Kayser-Fleischer) au complet.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

POUR LE DOYEN,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
DELMAS-MARSALET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 19 Janvier 1955.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abely (P.) et Guyot (P.). — Maladie de Wilson et troubles mentaux. *Ann. Méd. Psychol.*, 1935, *93*, 775-778.
2. Alschul (R.) and Brown (J.-S.). — Wilson's Disease. *Canad. M. Ass. J.*, 1944, 436.
3. — Parathyroïd Insuffiency in Wilson's Disease. *Canad. M. Ass. J.*, 1942, *46*, 237.
4. Amelia (M.). — Ittero nucleare, malattia di Wilson e fattore Rh : rilievi anatomo-patologici e considerazioni patogenetiche. *Rev. Anat. Pat.*, 1943, *6*, 523-542.
5. Amyot (R.). — Le syndrome neurologique et hépatique de la D.H.L. *Union Méd. Canada*, 1950, *79*, 372-380.
6. André (M.-J.). — Des signes biologiques et des caractères cliniques de la cirrhose wilsonienne. *Rev. belge Sc. M.*, 1946, *17*, 185-258.
7. — La signification biologique de la cirrhose du foie dans la D.H.L. *Bull. Ass. Et. Physio-path. Foie*, 1947, *1*, 274-280.
8. André (M.-J.) et Van Bogaert (L.). — Etudes génétiques et anatomiques sur la D.H.L. *Bull. Ass. Et. Physio-path. Foie*, 1948, *5*, 69-105.
9. — L'hérédité dans la dégénérescence hépato-lenticulaire et le problème des rapports intrinsèques de la pseudo-sclérose de Westphal-Strumpell et de la maladie de Wilson. La situation nosologique de l'Abdominal Wilson de Kehrer au sein de la D.H.L. *Encéphale*, 1950, *34*, 1-54.
10. Anton (G.). — Ueber die Beteiligung der grossen basalen Gehirnganglien bei Bewegungsstoerungen und insbes bei chorea. *Jahrbuch für Psychiatrie*, 1896, *14*, 141-181.
11. — Dementia choreo-athetosica mit juveniler knotiger Hyperplasie der Leber. *Münch. Med. Wchr.*, 1908, 55, 2369-2372.

12. Antos. — Case of Westphal-Strumpell's Pseudosclerosis *Casop. lek. cesk.*, 1935, *74*, 155.

13. Auer (E.-M.). — A case of progresive lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1914, *41*, 368-374.

14. Austregesila et Silveira (N.). — Aspects cliniques de la série de Wilson. *Cultura Med.*, 1943, *6*, 327.

15. Babcock (C.-G.) and Brosin (H.-W.). — H.L.D. Report of a case. *Arch. of Neur. Psychiat.*, 1941, *46*, 431-439.

16. Babinski (I.). — Etude anatomique et clinique sur la sclérose en plaque. Thèse Méd. Paris, 1885.

17. Baltzer (O.-M.). — A hepato cerebral syndrome (Wilson's Disease). *Canad. M. Ass. J.*, 1936, *34*, 544-545.

18. Barkman (A.). — Etude clinique sur un cas appartenant au groupe pathologique de la D.H.L. de Hall. *Acta Med. Scand.*, 1927, *67*, 236-285.

19. Barnes (S.). — Cases of progressive lenticular degeneration. *Brain*, 1924, *47*, 239.

20. Barnes (S.) and Hurst (E.-W.). — Hepato-lenticular degeneration. *Brain*, 1925, *48*, 279-333.

21. — A further note on hepato-lenticular degeneration. *Brain*, 1926, *49*, 36-60.

22. — Hepato-lenticular degeneration : a final note. *Brain*, 1929, *52*, 1-5.

23. Baumler (J.). — Zur Kasuistik der Wilsonschen Krankheit. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1920, *71*, 193-201.

24. Baumlin (J.). — Ueber familiaere Erkrankungen des Nervensystems. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1901, *20*, 265-324.

25. Bau-Prussak (M^me^). — Un cas de dégénérescence hépato-lenticulaire à début léthargique et hyperthermique. Soc. de Neurol. de Varsovie, 5 avr. 1934. In *Rev. Neur. Paris*, 1934, *2*, 149-150.

26. Bau-Prussak (S.) et Mackiewicz. — La D.H.L. et l'encéphalite épidémique. *Rev. Neur. Paris*, 1937, *1*, 555-556.

27. Bearn (A.-G.) and Kunkel (H.-G.). — Biochimical abnormalities in Wilson's Disease. *J. Clin. Invest.*, 1952, *31*, 616.

28. Bearn (A.-G.). — Genetic and Biochimical aspects of Wilson's Disease. *Am. J. Med.*, 1953, *15*, 442-449.

29. Bearn (A.-G.) and Kunkel (H.-G.). — Abnormalities of copper metabolism in Wilson's Disease and their relationship to the aminoaciduria. *J. Clin. Invest.*, 1954, *33*, 400-409.

30. — Localisation of Cu 64 in serum fractions following oral administration : an alteration in Wilson's Disease. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, *85*, 44-48.

31. Bechterew. — Pseudomelia paresthetica als Symptom einer cerebral affection in Gebiete des Linsenkerns. *Neurol. Centbl.*, 1905, 786.

32. Bergouignan et Blanc. — Sur un cas de maladie de Wilson. *Soc. Anatomo-Clinique Bordeaux*, 4 févr. 1946.

33. Bergouignan (M.), Arne (L.) et Loiseau (P.). — Documents biologiques dans un cas de maladie de Wilson. V° Congrès Neurol. International, Lisbonne, 1953.

34. Bergouzi (M.). — Variété infundibulo-tubérienne de la D.H.L. *Atenco parmense*, 1947, 44.

35. Bergouzi (M.) et Rossini (R.). — La varieta neurovegetativa della degenerazione epato-lenticolare. Rapporti della sindrome wilsoniane colle erithroblastosi fetale. *Riv. Neur. Nap.*, 1947, *17*, 111-128.

36. Beriel et Morenas. — Pseudo-sclérose de Westphal. *Lyon Méd.*, 1922, 829.

37. Bianchi et Borsari. — Un cas de maladie de Wilson. *Boll. Soc. Med. Parme*, 1921, 2, 2.

38. Bielschowsky (M.). — Weitere Bemerkungen zur normalen und pathologischen histologie des Striaren. *J. Psychiat. und Neur.*, 1922, *27*, 233-288.

39. — Entwurf eines Systems der Heredodegenerationen des Zentral Nervensystems einschlieslich der zugehoeringen Striatumerkrankungen. *J. Psychiat. und Neur.*, 1918, *24*, 48.

40. Bielschowsky (M.) et Hallervorden (J.). — Symmetrische Eisnchmelzunsherde im Stirnhirn beim Wilson-Pseudosklerose complex. *J. Psychiat. et Neurol.*, 1931, *42*, 177.

41. Boenheim (F.). — Beitrag sur Kenntnis der Pseudosklerose und verwandter Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen den Enkrankungen des

Gehirns und der Leber. *Zschr. Ges. Neur. u. Psych.*, 1920, *60*, 10.

42. Bogaert (Van L.), et Willocx (E.). — Etudes anatomo-cliniques sur la dégénérescence hépato-lenticulaire. Forme portale de la Maladie de Wilson. Forme familiale de la pseudo-sclérose de Westphal-Strumpell. *Rev. Neur. Paris*, 1936, *65*, 461.

43. Bogaert (Van L.). — Maladies nerveuses systématisées et problèmes de l'hérédité. XXVI[e] Congrès Franç. Méd. Paris, 1947.

44. — Etudes anatomocliniques sur des dystonies de torsion d'origine hépato-lenticulaire et d'origine abiotrophique, dans une même famille. *Mschr. Psychiat., Basel*, 1947, *114*, 331-336.

45. Bolten (G.-C.). — De ziekte van Wilson. *Ned. Tschr. Geneesk.*, 1924, *68*, 1145-1153.

46. Bonduelle (M.) et Harl (J.-M.). — Syndrome biochimique de la D.H.L. Son traitement par le B.A.L. *Bull. Méd.*, 1953, *67*, 333-335.

47. Bonhoeffer. — Demonstration eines Kranken mit juveniler Paralysis agitans. *Berl. Klin. Wschr.*, 1911, *48*, 1250.

48. Borberg (N.-C.). — Ein Fall von lenticular und Hinterstrangs degeneration bei Adenocarcinoma pancreatis mit Heparmetastasen. *Acta Psychiat. et Neur.*, 1927, *2*, 201.

49. Bostroem. — Ueber eine enterotoxische gleichartige Affektion der Leber und des Gehirns. *Fortsch. Med.*, 1914, *32*, 205.

50. — Demonstration eines Falles von Pseudosclerose. *Neur. Zentrbl.*, 1918, *37*, 703.

51. Boudin (G.), Pepin (B.) et Calatchi. — Cas familial de dégénérescence hépato-lenticulaire. Troubles du métabolisme des acides aminés et du cuivre. Effets du traitement par le B.A.L. *Rev. Neur., Paris*, 1952, *87*, 271-293.

52. Boudin (G.) et Pepin (B.). — Contribution à l'étude de la D.H.L. V[e] Congrès Neur. International. Lisbonne 1953.

53. La D.H.L. Nouvelle affection métabolique. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 243-245.

54. — Nouveaux aperçus ur la D.H.L. *Rev. Prat. Paris*, 1954, *4*, 813-817.

55. Boveri. — Dégénérescence lenticulaire progressive. *Med. ital.*, 1921, *2*, 78.

56. Braunmuhl (Von A.). — Die Rindenmarkonponente im anatomischen Bild der Wilson-Pseudosklerosegruppe. *Zschr., Ges. Neur.*, 1930, *130*, 1-65.

57. — Ueber Pseudosclerose mit akuten toedlichen « Schub ». *Zschr. Ges. Neur.*, 1932, *148*, 453.

58. Bregmann (L.-E.). — Zur Kenntnis der Krankzustaende des jugendlichen Alters. *Neurol. Centrbl.*, 1912, *31*, 885.

59. Bridgman and Smyth (F.-S.). — Progressive lenticular Degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1944, *99*, 534-543.

60. Brinton (D.). — Wilson's Disease. *Proc. R. Soc. M. Lond.*, 1947, *40*, 556.

61. Brito del Pino. — Sindrome hepato-estriado. *Arch. Urug. Med.*, 1935, *6*, 368.

62. Bruckner. — Ueber doppelseitige fortschreitende Degeneration des Linsenkerns. *Jahrb. f. Kinderh.*, 1925, *110*, 284-296.

63. Brzezicki (E.). — Ueber angio und glioplastiche Eigenschaffen der Wilsonschen Krankeit und der Pseudosklerose. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1937, *86*, 119.

64. Burton (P.) et Louis-Bar (D.). — Spasme de torsion de Ziehen-Oppenheim familial. *J. Belge Neur.*, 1947, *47*, 679-685.

65. Buscaroli (A.) et Rizzo (E.). — Il morbo di Wilson. Contribute anatomo-clinico. *Giornale Psichiat., Neuropat.*, 1946, *74*, 1-88.

66. Cadwalader (W.-B.). — A case of pseudo-sclerosis, presenting tumor, spasticity and contracture. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1913, *40*, 321-323.

67. — Progressive lenticular degeneration : report of a case with necropsy. *J. Am. M. Ass.*, 1915, *64*, 428-429.

68. — A report of 3 cases of ressembling pseudosclerosis and progressive lenticular degeneration. *Am. J. M. Sc.*, 1915, *150*, 556-562.

69. Camauer. — Maladie de Wilson. *Prensa Med. Argent.*, 1920, *16*, 524.

70. Cardberg (M.). — H.L.D. Report of a case with autopsy. *J. Am. Ass.*, 1933, *100*, 482-484.

71. Carrara (E.). — Sulla degenerazione epato-cerebrale. *Riv. Pat. Nerv.*, 1952, *73*, 133-150.

72. Carter (H.-R.). — Hepatolenticular degeneration. A report of 4 cases in a spanish-american family with differential diagnosis and treatment. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1948, *107*, 150-159.

73. Cassirer (R.). — Ein Fall von progressiven Linsenkernerkrankung. *Neur. Zentrbl.*, 1913, *32*, 1284.

74. Cathala (J.) et Olivier (H.-R.). — Degenerescence hépato-lenticulaire à type de pseudo-sclérose de Westphal. *Rev. Neur. Paris*, 1927, *46*, 480-482.

75. Cathala et Font-Reaulx (P. de). — Syndrome lenticulaire de Wilson. Discussion du rôle éventuel de la vaccination antityphique. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, 527.

76. Chasanow (M.). — Ein Beitrag zur Klinik der Pseudosklerose. *Zschr. Ges. Neur. und Psych.*, 1928, *116*, 171-180.

77. Cheng. — Hepatolenticular degeneration (Pseudosclerosis, progressive lenticular degeneration, torsion spasm). Review of litterature and report of 2 cases. *Chinese M. J.*, 1932, *46*, 347.

78. Chiappori (R.-H.). — Enfermedad de Wilson. *Rev. Ass. Med. Argent.*, 1921, *34*, 199-206.

79. Chiappori (R.-H.) et Hernandez (I.). — Enfermedad de Wilson. *Rev. Med. Argent.*, 1923, *36*, 11-18.

80. Christiansen (V.). — Progressive lentikulaer Degeneration. Bibliotek fur Loeger. Copenhague, 1915, 1.

81. Ciarla (E.). — Sur un cas de dégénérescence progressive des noyaux lenticulaires (Maladie de Wilson). *Riv. ital. Neuropat.*, 1916, *9*, Anal. d. *Rev. Neur. Paris*, 1918, 83.

82. Cohen et Tamaela. — Un cas de maladie de Wilson. *Geneesk. Tschr. Nederl. In.*, 1928, *68*, 268.

83. Cohen (I.-M.). — Recent advances in the therapy of H.L.D. *Dis. Nerv. System.*, 1953, *14*, 95-96.

84. Comby (L.). — Maladie de Wilson. *Arch. Med. Enfants*, 1921, *1*, 50-56.

85. Cooper (A.-M.), Eckhardt (R.-D.), Faloon (W.-W.) and Davidson (C.-S.). — Investigation of aminoaciduria in Wilson's Disease (hepatolenticular degeneration) : demons-

tration of defect in renal function. *J. Clin. Invest.*, 1950, *29*, 265-278.

86. Costa. — Anatomie pathologique et signification de la maladie de Wilson en relation avec la cirrhose et la splénomégalie. Speriment. *Arch. di biol.*, 1935, 771.

87. Crouzon (O.), Chatelin (L.) et Athanisiv Benisti (Mme). — Sclérose en plaque ou pseudo-sclérose en plaque ? Affection organique ou affection psycho-névropathique ? *Rev. Neur. Paris*, 1914, *1*, 604-607.

88. Cumings (J.-N.). — Copper and iron content of brain and liver in normal and in hepato-lenticular degeneration. *Brain*, 1948, *71*, 410-415.

89. — Effects of B.A.L. in hepatolenticular degeneration. *Brain*, 1951, *1*, 10-22.

90. — Copper storage in H.L.D. and allied diseases. *Proc. Rev. Soc. M. Lond.*, 1954, *47*, 152-154.

91. Curran (F.-J.). — Westphal-Strümpell's Pseudosclerosis in 5 members of a family. *J. Neur. et Psychopath.*, 1932, *12*, 320-328.

92. — *J. Neur. et Psychopath.*, 1933, *13*, 32.

93. Curshmann. — Sur une forme chronique de maladie de Wilson. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1924, *89*, 579.

94. Curshmann. — Forme typique atténuée de D.H.L. *Zschr. Neur.*, 1937, 213.

95. Cusick (P.-L.). — H.L.D. *Proc. Mayo Clinic.*, 1936, *11*, 762.

96. D'Abundo — Morbo di Wilson. *Riv. ital. Neuropat.*, 1923, *16*, 24.

97. Davini. — Morbo di Wilson i fattore Rh. *Riv. Neur. Nap.*, 1948, *18*, 361-370.

98. Davidson. — Spastic Pseudosclerosis. *Brain*, 1932, *55*, 247.

99. Dawidenkow. — Diagnostic différentiel entre maladie de Wilson et wilsonisme postencéphalique. *Zschr. Neur. Psychiat.*, 1926, *103*, 626.

100. De Lange. — Cas atypique du complexe Wilson-pseudo-sclérose. *Ann. Paediat.*, 1941, 201.

101. Dellaert, Maere et André (M.-J.). — Maladie de Wilson. *J. Belge Neur.*, 1947, *47*, 663-664.

102. Delmas-Marsalet (P.), Faure (J.) et Arné (L.). — XLVI[e] Congr. Alién. et Neurol. Langue Franç., 1948.

103. Denny-Brown (D.) et Porter (H.). — The effect of B.A.L. on Hepatolenticular degeneration. *N. England J. M.*, 1951, *245*, 917-925.

104. Denny-Brown (D.-E.). — The changing pattern of neurologic Medicine. Liver and Brain. *N. England J. M.*, 1952, *246*, 839-846.

105. — Abnormal copper metabolism and hepatolenticular degeneration. *Research Publications Ass. Research Nerv. and Ment. Dis.*, 1953, *32*, 190-197.

106. Devic, Girard, Garde, Brette. — Pseudo-sclérose, amélioration par le 2987 R.P. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 1947, 23 juin.

107. Diller (Th.), Wright (G.). — A case of pseudo or diffuse sclerosis. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1911.

108. Dimitri (V.) et Berconski (J.). — Aspect clinique de la dégénérescence lenticulaire. *Bol. Inst. Clin. Quir.*, 1928,*4*, 489.

109. — Estudio clinico y anatomo-pathologico sobre un caso de enfermedad de Wilson. *Actas Iera Conf. Latino-Am. Neurologia.*, 1929, 560-588.

110. Dimitz (L.) et Vujic (L.). — *Wien. Klin. Wschr.*, 1925, *38*, 951-955, 991-993.

111. Dordain (M.). — Un cas de maladie de Wilson. *Normandie Méd.*, 1939, 7, 199.

112. Dufour, Debray et Bariety. — Syndrome lenticulo-strié. *Rev. Neur. Paris*, 1921, 2, 175-178.

113. Duperié (R.) et Clarac. — Syndrome wilsonien chez un enfant de 11 ans. *J. Méd. Bordeaux*, 1924, *54*, 823-824.

114. Duperié (R.), Maupetit (J.) et Dumon (G.). — Cirrhose hépatique splénomégalique et D.H.L. chez un enfant de 12 ans. *Gaz. Heb. Sc. Méd. Bordeaux*, 1933, *54*, 129-136, 145-149.

115. Duran (P.), Ferrand (M.) et Morel (M.). — Syndrome de pseudosclérose de Westphal-Strumpell à début aigu. *Lyon Méd.*, 1949, *181*, 305-310.

116. Dziembowski (Von S.). — Zur Kenntnis der Pseudosklerose

und der Wilsonschen Krankheit. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1917, 57, 295-315.

116 *bis*. Earl (C.-J.), Moulton (M.-J.) and Silverstone (B.). — Metabolism of copper in Wilson's Disease and in Normal Subjects. Studies with Cu-64. *Am. J. Med.*, 1954, *17*, 205-213.

117. Economo (Von). — Wilsons Krankheit und das « Syndrome du Corps Strié ». *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1918, *93*, 1383-1389.

118. Eicke (W.-J.). — Wilson-Pseudosklerose ohne Lebercirrhose. *Arch. Psychiat. Nervenh.*, 1941, *114*, 214-254.

119. Erdmann Muller (G.-J.), Hornbostel (H.). — Ueber B.A.L. Behandlung und Kupferaus-scheidung bei Hepato-lenticularen Syndrom. *Klin. Wschr.*, 1953, *31*, 1102, 1103.

120. Fanielle (G.) et Neujan (G.). — Contribution à l'étude de la D.H.L. Cas de D.H.L. caractérisé par la prédominance des signes d'altération hépatique. *Rev. Belge Sc. Méd.*, 1931, *3*, 1-8.

121. Farnell (F.-J.) et Harrington (A.-H.). — Progressive lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1916, *43*, 460-463.

122. Faure Beaulieu. — Cirrhose familiale splénomégalique : forme hépatique de la D.L.H. 1 cas. *Rev. Crit. Path. et Thérap.* 1930, *1*, 99.

123. Ferraris (M.). — Studi sulla protrombina in malati neurologici. 3. La curva di protrombina da carico di vitamina K in un caso di morbo di Wilson. *Sistema Nervoso*, 1952, *4*, 99-101.

124. — Nouvelles épreuves de fonctionnalité hépatique dans deux cas de Maladie de Wilson. V[e] Congrès Neurol. International. Lisbonne, 1953.

125. Fickler (A.). — Ein Beitrag zur Pseudosclerosis. *Deut. Med. Wschr.*, 1904, *30*, 1886-1889.

126. Filimonoff (I.-N.). — Ein eigenartiger Fall von H.L.D. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1928, *115*, 27-33.

127. Fleischer (B.). — Ueber eine der « Pseudosklerose » nahestehende bisher unbekannte Krankheit. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1912, *44*, 179-201.

128. Fracassi. — Degeneracion hepato-lenticular progressive : tipo pseudosclerosis de Westphal-Strumpell, con anillo de Fleischer visible sola à la fotographia. *Vol. Jubilaire de Marinesco*, 1933, 229.

129. — Dégénérescence neurohépatique du type pseudosclérose de Wilson. A propos d'un nouveau cas. *Rev. Argent. Neur. Psiquiat.*, 1944, *9*, 185.

130. Fraenkel (F.). — Zur traumatischen Aetiologie der Pseudosklerose. *Deut. Med. Wschr.*, 1920, 966.

131. Francotte (W.). — Observations neuro-pathologiques : pseudosclérose, paramyoclonus multiple. *Ann. Soc. Médico-Chir. Liège*, 1887, 308.

132. Frankl-Hochwart (L.). — Zur Kenntnis der Pseudosclerose. *Arbeiten Neur. Instit. Wiener Univ.*, 1903, *10*, 1.

133. Franklin (E.-C.) and Bauman (A.). — Liver dysfunction in H.L.D. A review of 11 cases. *Am. J. Med.*, 1953, *15*, 450-458.

134. — Hepatic dysfunction in H.L.D. *A.M.A. Arch. Neur. Psych.*, 1953, *69*, 395.

135. Freedberg. — Hepatolenticular dégeneration, report of one case with severe portal cirrhosis and splenomegaly. *Ann. Int. Med.*, 1945, *22*, 418-425.

136. Frerichs. — Klinik der Leberkrankh. Braunschveig, 1858, p. 62.

137. Frets (G.-P.). — Die Wilsonsche Krankheit und Westphal-Strumpellsche Pseudosklerose. *Psychiat. und Neur. Bl.*, 1938, 3.

138. — The heredity of rare nervous diseases. *Eugenical News*, 1938, *23*, 41.

139. Froelich (T.) and Harbitz (F.). — Symetrical familial lenticular degeneration. *Acta Paediatrica*, 1928, *8*, 112-129.

140. Froment (J.). — Contractures et hypertonies. Ce qui caractérise et différencie leurs principaux types cliniques. *Journ. Méd. Lyon*, 1931, 363-376.

141. Froment (J.) et Chanial (G.). — Le tremblement intentionnel et le signe du « geste accompagné ». *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 14 mai 1935.

142. Froment (J.), Chanial (G.) et Feyeux (A.). — Répercussivité émotive et spasmes hypertoniques des syndromes striés. Leurs modalités. 39e Congrès Méd. Alién. et Neurol. France. (Paris, Masson), 1935, 553-557.

143. Froment (J.), Nove-Josserand (L.) et Revol (L.). — Tremblement intentionnel type pseudo-sclérose. *Lyon Méd.*, 1935, 653-655.

144. Froment (J.), Bonnet (P.), Masson (R.). — La pseudosclérose type Westphal-Strumpell. *J. Méd. Lyon*, 1935, *16*, 393-407.

145. Froment (J.), Bonnet (P.) et Devic. — Pseudosclérose, épreuve du verre et geste accompagné. *Rev. Neur. Paris*, 1936, *65*, 1462-1466.

146. Furtado (D.). — Degenerescencia hepato-lenticular. *Boletin clinico dos Hospitais civis Lisboa*, 1951, *15*, 594-610.

147. — Degenerescencia hepato-lenticular. *Folha Medica*, 1952, *33*, 17-24.

148. Gardberg. — H.L.D. *J. Am. M. Ass.*, 1933, *100*, 482-484.

149. Geissmar (J.). — Ueber die Leberveraenderung bei Wilsonscher Krankheit. *Frankf. Zschr. Path.*, 1916, *18*, 305.

150. Gehuchten (Van P.). — Un cas de maladie de Wilson. *Rev. Neur. Paris*, 1931, *54*, 879.

151. — Un cas de maladie de Wilson. *J. Belge Neur. Psychiat.*, 1931, *31*, 567-571.

152. — Deux nouveaux cas de maladie de Wilson. *J. Belge Neur. Psychiat.*, 1933, *33*, 209-212.

153. Gerab (T.) et Marton (G.). — D.H.L. Forme choréique. *Mschr. Psychiat., Basel*, 1950, *119*, 257-263.

154. Gergis. — La pseudosclérose de Westphal-Strumpell et sa séméiologie objective. Thèse Méd., Lyon 1936.

155. Gertsmann und Schilder. — Zur Klinik pseudoscleroseaahnlicher Krankheits-typen. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1920, *54*, 156.

156. Gjonys (E.) et Schroder (G.-E.). — D.H.L. de Wilson compliquée d'altérations sanguines. *Nev. Neur. Paris*, 1935, *1*, 79-88.

157. Glazebrook (A.-J.). — Wilson's Disease; copper determinations. *Edinburgh M. J.*, 1945, *52*, 83-87.

158. Goodhart (S.-P.). — A case of probable Wilsons Type, progressive lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1919, *49*, 312-314.

159. Goodhart (S.-P.), Balser (B.-H.) and Bieber (I.). — Encephalographic studies in cases of extra-pyramidal disease. *A.M.A. Arch. Neur. Psychiat.*, 1936, *35*, 240-252.

160. Gossler. — Maladie de Wilson. *Deut. Med. Wschr.*, 1921, *47*, 348.

161. Gowers (W.-R.). — Tetanoid chorea associated with cirrhosis of the liver. *Rev. Neur. Psychiat.*, 1906, *9*, 249-258.

162. Grailly (R. de). — Réflexions sur le mécanisme et l'anatomie pathologique des cirrhoses. *Rev. Internat. Hépatol.*, 1951, *4*, 81-89.

163. Graupp. — Maladie hépato-cérébrale. *Arch. Psychiat.*, 1937, 422.

164. Greenfield (J.-G.), Poynton (F.-J.) and Walshe (F.-M.-R.). — On progressive lenticular degeneration. *Quart. J. Med.*, 1924, *17*, 385-403.

165. Greenfield (J.-G.). — Is H.L.D. a clinico-pathological entity? *Proc. R. Soc. M.*, 1954, *47*, 150-152.

166. Guillain (G.) et Mollaret (P.). — Spasme de torsion du type Ziehen-Oppenheim. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930, *46*, 1722-1732.

167. Guiraud (P.). — Sd hépato-encéphalique. Transformation kystique des noyaux des cellules hépatiques. *Encéphale*, 1928, *23*, 277-282.

168. Guizzetti. — Anatomie pathologique de la dégénérescence lenticulaire progressive avec cirrhose hépatique. *Riv. patologia nerv. ment.*, 1925, *30*, 89.

169. Haage Jessen. — *Acta Psychiat. Neur.*, 1917, *2*, 3.

170. Hadfield (G.). — On hepatolenticular degeneration, with account of case and the pathological findings. *Brain*, 1923, *46*, 147-178.

171. Hagen (K.-D.) and Butt (E.-M.). — H.L.D. in a case with disturbed protein metabolism and possible lead intoxication. *Bull. Los Angeles Neur. Soc.*, 1940, *5*, 107-112.

172. Hagen (Von K.-D.) and Friedman (A.-P.). — Familial disease with extrapyramidal symptoms. *Bull. Los Angeles Neur. Soc.*, 1942, 7, 95-98.

173. Hall (H.-C.). — La dégénérescence hépato-lenticulaire. 1 vol. (Masson et Cie), Paris 1921.

174. Hamilton (A.) and Jones (H.-W.). — A report of 2 cases of progressive lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1916, *43*, 297-323.

175. Harrow (R.) and Richards (G.-C.). — Case of progressive lenticular degeneration associated with cirrhosis of the liver (Wilson's Disease). *Intern. Clinics*, 1935, *3*, 105-115.

176. Haupeltshofer (H.). — Erbliche Faelle von Pseudosklerose unter besonderer Beruchsichtigung des Kayser-Fleischerschen Hornhautrige als Fruh-diagnose. *Inaug. Dissert. Erlanger*, 1938.

177. Haurowitz (F.). — Uber eine Anomalie des Kupferstoff-Wechsels. *Zschr. Physiol. Chim.*, 1930, *190*, 72-74.

178. Hawke (W.-A.) and Donohue (W.-L.). — Bilateral symmetrical necrosis of the corpora striata. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1951, *113*, 20-39.

179. Helman (J.). — Two unusual cases of D.H.L. *S. Afr. M. J.*, 1940, *14*, 139.

180. — New report of a case of H.L.D. *S. Afr. M. J.*, 1940, *14*, 325.

181. Herz (E.) and Drew (A.-L.). — Hepatolenticular degeneration analysis of dyskinetic phenomene; relation of degree of hepatic damage to course of disease; nervous disorders in ordinary disease of liver. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1950, *63*, 843-874.

182 Heuyer (G.), Lebovici, Kodja et Delle. — Mouvements anormaux par maladie de Wilson chez l'enfant. *Rev. Neur. Paris*, 1952, 2, 704-705.

183. Heuyer (G.), Baudoin (A.), Azima (H.), Faure (H.), Jerome (H.) et Schmitt (Mme H.). — A propos de la maladie de Wilson (investigations généalogiques, cliniques, métaboliques, portant sur 60 membres d'une famille). *Rev. Neur. Paris*, 1953, 2, 165-181.

184. Higier (H.). — Zur Klinik famili. Formen der Wilsonschen lenticular-degeneration und der Westphal-Strumpellschen

Pseudosklerosen. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1914, *23*, 290-314.

185. Holloway. — Peripheral pigmentation of the cornea-associated with symptoms simulating multiple sclerosis. *Am. J. M. Sc.*, 1914, *148*, 235.

186. Homburger (F.). — Hepatolenticular degeneration. II Nutritional Factors : observations on methionine and high protein diets. *N. Engl. J. M.*, 1946, *234*, 683.

187. Homburger (F.) and Kozol (H.-L.). — Hepatolenticular degeneration. *J. Am. M. Ass.*, 1946, *130*, 6-14.

188. Homen (E.-A.). — Eine Eigentumliche Familienkrankheit, unter der Form einer progressiven Dementia, mit besonderem anatomischer Gefund. *Neurol. Zentralb.*, 1890, *9*, 514.

189. — Eine eigenthumliche bei drei Geschwistern auftretende typische Krankheit unter der Form einer progressiver Dementia mit ausgedehnten Gefassveranderungen. *Arch. Psychiat.*, 1892, *24*, 191-228.

190. Hood et Fagerberg. — Cas familial de D.H.L. *Acta Med. Scand.* 1951, *140*, 374-380.

191. Hosslin (Von C.) und Alzheimer (A.). — Ein Beitrag zur klinik und pathologischen Anatomie der Westphal-Strumpellescher Pseudosklerose. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1912, *8*, 183-209.

192. Howard (C.-P.) and Royce (C.-E.). — Progressive lenticular degeneration associated with cirrhosis of the liver (Wilson's disease). *Arch. Int. Med.*, 1919, *24*, 497.

193. Huismans. — Sur les maladies strio-pallidales, en particulier la maladie de Wilson. *Med. Wschr.*, 1924, *71*, 749.

194. Hunsicker. — Wilson's Disease. *Proc. Am. Ass. Ment. Def.*, 1933, 172.

195. Hornbostel (H.). — Neuere Erkenntnisse ueber das hepato-lentikulare Syndrom. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, *84*, 7-11.

196. Hunt (J.-R.). — The tremor type of H.L.D. *Tr. Ass. Am. Phys.*, *37*, 102-103.

197. — The strio cerebellar Tremor : a study of the nature and localisation of the combined form of organic tremor. *A.M.A. Arch. Neur. Psychiat.*, 1922, *8*, 664.

198. — La forme tremblante de la D.H.L. *Rev. Neur. Paris*, 1925, *41*, 137-147.

199. Ibrahim. — *Wschr. Kinderh.*, 1930, *47*, 458.

200. Inose (T.). — H.L.D., a special type. *J. Neuropath. and Exp. Neur.*, 1952, *11*, 401-408.

201. Izac (R.). — La pseudosclérose type Westphal-Strumpell devant la séméiologie neurologique objective. Thèse Lyon, 1936, *70*.

202. Jackson (J.-A.) and Immermann (S.-L.). — A case of Pseudosclerosis associated with Psychosis. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1919, *49*, 5-13.

203. Jäkab (I) et Kornyey (E.). — Contribution à la pathologie de la maladie de Wilson. *Mschr. Psychiat. Basel*, 1948, *116*, 193-223.

204. Jakab (I.) et Panczel (M.). — Contribution à la pathomorphologie et à la pathochimie de la maladie de Wilson-Westphal-Strumpell. *Acta Med. Acad. Scient. Hungaricae*, 1952, *3*, 341-347.

205. Jakob (A.). — Norm. Pathol. Anat. Grosshirn. Aschaffenburg. *Handb. Psych.*, 1927.

206. Jansen (H.). — Considérations cliniques sur un cas de pseudosclérose. *Acta Psychiat. Neur.*, 1927, 9-12.

207. Japelli. — La D.H.L. de Hall. *Riforma Medica*, 1928, *44*, 1495.

208. Jelin. — Ueber die grossknotige juvenile Lebercirrhose. Thèse Giessen, 1912.

209. Jervis (G.-A.) and Moore (J.). — Progressive lenticular degeneration. *Psych. Quart.*, 1942, *16*, 357.

210. Jessen (H.). — Considérations cliniques sur un cas de pseudosclérose. *Acta Psychiat. Neur.*, 1927, *2*, 229-230.

211. Jimenez Diaz (C.), Sanz Ibanez (J.), Roda (E.), Morales Plequezuelo (M.). — Degeneracion hepato-lenticular de forma aguda; estudio clinico y anatomo patologico. *Rev. Clin. Esp.*, 1952, *44*, 86-95.

212. Josephy (H.). — Degeneration hepatolenticularis, in Bumke, O. und Foerster O. *Handbuch der Neurologie*. Berlin. Julius Springer, 1936. Vol. 16.

213. Kahlden (Von). — Ueber Lebercirrhose in Kindesalter. *Munch. Med. Wschr.*, 1888, *35*, 107-108.

214. Kastan (M.). — Beitrag zur Kenntnis der mit Erhoehung der Rigiditat der Muskeln einhergehenden erworberer Krankheit des Nervensystems. *Arch. Psychiat.*, 1919, *60*, 477-520.

215. Kehrer (F.). — *Klin. Wschr.*, 1922, *1*, 17.

216. — Die erblichen Nerven Krankheiten. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1924, *83*, 201.

217. — *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1926, *100*, 476.

218. — Zur Aetiologie und Nosologie der pseudosklerose Westphal-Wilson. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1930, *129*, 488-542.

219. — Der Ursachenkreis des Parkinsonismus. *Arch. Psychiat.*, 1930, *91*, 187-268.

220. Kirchhof (J.). — Ein Beitrag zur Symptomatologie der Wilson-Pseudosklerose Erkrankungen. *Nervenarzt.*, 1941, *3*, 117-124.

221. Kleiber (R.). — Ueber die Natur der bei gewissen chronischen Gehirnleiden vorkommenden knotigen Leber-Veraenderungen. Thèse Breslau, 1914.

222. Kleine. — Ein Fall von Wilsonscher Krankheit mit Sektionsbefund. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1923, *33*, 139.

223. Klippel (M.) et Lhermitte (J.). — Les dégénérations hépatostriées. *Nouveau Traité de Médecine*, 19. (Masson édit.), Paris 1925.

224. Koch (G.). — Kasuistischer Beitrag zur Erblinchkeit der Westphal-Wilsonschen Pseudosklerose. *Arch. Psychiat.*, 1940, *112*, 101-109.

225. — Zur Erbpathologie und Klinik der Westphal-Wilsonschen Pseudosklerose. *Erbarzt.*, 1943, *11*, 9-19.

226. Koernyey (S.). — Zur Nosographie und Histopathologie der Striaren Erkrankungen degenerativer Natur. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1929, *108*, 40-71.

227. Kolisko (A.). — Beitrag zur Kenntnis der Blutversorgung d. Grosshirnganglien. *Wien. Klin. Wschr.*, 1893, *6*, 191.

228. Konovalow (N.-W.). — Histopathologie der H.L.D. I Mitteilung : Ueber die Entstehung der Alzheimerscher Glia. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1940, *169*, 220-245.

229. — Histopathologie der H.L.D. II Mitt. Histopathologie der Rindenerweichungen. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1941, *171*, 200-228.

230. Krabbe. — Pseudosclerose (Westphal-Strumpells Sygdom). *Bibliotek for Loeger*, 1915, 335.

231. Kubits und Staemmler. — Ueber die Leberveraenderungen bei Pseudosclerose und progressiver Linsenkerndegeneration. *Zieglers Beitraege*, 1915, *60*, 76.

232. Kuipers (F.-C.). — Over haemochromatosis met hepato-cerebrale degeneratie. Thèse Univ. Amsterdam. Haarlem. J. Enschede and Zonen.

233. Ladwig (H.-A.). — H.L.D. treated with B.A.L. *U. S. Armed Forces Med. Journ.*, 1953, *4*, 1347-1352.

234. Laruelle (L.). — Un cas fruste de maladie de Wilson. *Rev. Neur. Paris*, 1929, *1*, 927.

235. et 236. Lefebvre (G.) et Buisine (A.). — *Journ. Sc. Méd. Lille*, 1943, 31-32, 37-44.

237. Lehoczky (Von T.). — *Arch. Psychiat.*, 1930, *92*, 591.

238. — Zur anatomie und klinik der Wilson-Pseudosklerose Gruppe. *Arch. Psychiat.*, 1931, *45*, 481-514.

239. — *Arch. Psychiat.*, 1933, *95*, 567.

240. — Contribution pathogénique au groupe de la Maladie de Wilson. Pseudo-sclérose. Rapport sur les produits de dégénérescence de cette maladie. *Arch. Psychiat.*, 1934, *102*, 788-803.

241. — Zur klinischen und anatomischen Diagnose der Wilson-Pseudosklerose Krankheit. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1936, *141*, 28-48.

242. Leigh (A.-D.) and Card (W.-J.). — H.L.D. *J. Neuropath. and Exp. Neur.*, 1949, *8*, 338, 346.

243. Lemming (R.). — Ein klinischer Beitrag zur Kenntnis von Morbus Wilson-Westphal-Strumpell. *Acta Med. Scand.*, 1936, *90*, 405-426.

244. Lesniowski (St.). — Cas de pseudo-sclérose avec pigmentation cornéenne. *Rev. Neur. Paris*, 1928, *47*, 296.

245. Levison. — Progressive lenticular Degeneration. *Hospitals Tidende*, 1915, 507.

246. Lewy. — Maladie de Wilson. *Deut. Med. Wschr.*, 1922, 48.

247. Ley (J.). — Pseudo-sclérose évoluant depuis 4 ans sans troubles mentaux. *Journ. Belge. Neur.*, 1934, *34*, 616-624.

248. Lhermitte (J.). — L'hépatite familiale juvénile à évolution rapide avec dégénérescence du corps strié; dégénération lenticulaire progressive de Wilson. *Sem. Méd.*, 1912, *32*, 121-125.

249. Lhermitte (J.) et Muncie (W.-S.). — *Arch. Neur. Psychiat.*, 1923, *23*, 750.

250. — La cirrhose familiale splénomégalique. Forme hépatique de la dégénération hépatolenticulaire. *Presse Méd.*, 1929, *92*, 1495-1499.

251. Lidbeck (W.-L.) and Larson (C.-P.). — H.L.D. : report of a case with autopsy findings. *Northwest Med.*, 1939, *38*, 201-204.

252. Lisi (L. de). — Sulla malattia del Wilson. *Riv. Path. Neur.*, 1925, *30*, 345-404, et 1929, *34*, 162.

253. Loewy (J.). — Symmetrische Erweichungsherde beider Hemisphaeren im Kopfe des Nucleus caudatus und im aeusseren Gliede des Linsenkernes mit Muskelrigiditaet. *Deut. Medizinalzeit.*, 1903, 789

254. — Zur Kasuistik der Wilsonscher Krankheit. *Deut. Arch. Klin. Med.*, 1922, *141*, 213.

255. Lotmar (F.). — Wilsonismus und B6-Mangel. *Arch. Suisses Neur. Psychiat.*, 1947, *60*, 209-243.

256. Luthy (F.). — Uber die hepato-lentikulare degeneration (Wilson-Westphal-Strumpell). *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1931, *123*, 101-181.

257. Maas (O.). — Klinisch-anatomischer Beitrag zur Kenntnis systematischen Linsenkerndegeneration. *Neurol. Centr.* 1918, *37*, 16.

258. Mackiewicz (S.). — D.H.L. progressive avec début par encéphalite. Soc. Neur. Varsovie, 16 nov. 1929, *in Rev. Neur. Paris*, 1930, *1*, 90-91.

259. Mahaim (J.). — *Arch. Suisses Neur. et Psychiat.*, 1925, *16*, 252-265.

260. — La D.H.L. *Arch. Suisses Neur. Psychiat.*, 1920, *17*, 43-62, et 283-306.

261. Marie (P.-L.). — La dégénération juvénile progressive et symétrique du noyau lenticulaire avec cirrhose hépatique. Maladie de Wilson. *Presse Méd.*, 1920, 384-386.

262. Matthews (W.-B.), Milne (M.-B.) and Bell (M.). — The metabolic disorder in H.L.D. *Q. J. Med. Oxf.*, 1952, *21*, 425-446.

263. Matzner (R.), Menger (W.) und Schaefer (R.). — Ueber dynamische Milzdekompensation bei H.L.D. und die moderne chirurgische Therapie. *Arch. Kinderh.*, 1953, *147*, 141-155.

264. Meijes (F.-E.-P.). — Ueber einen Fall von Pseudosklerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1930, *115*, 27-45.

265. Melanowski (W.-H.). — Pathologisch-Anatomisch, untersuchter Faell eines sog. Kayser-Fleischerschen Ringes dei Wilsonscher Krankheit. cit. d'ap. *Klin. Mbl.*, 1930, *84*, 863-864.

266. Mella (H.). — Experimental production of basal ganglion symptomatology in Macacus Rhesus. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1924, *11*, 405.

267. Merguet-Bassow (L.). — Ein Fall von Pseudosklerose. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1927, *108*, 244-254.

268. Messimy (R.), Castaigne (P.) et Trembley (E.). — L'exploration fonctionnelle du foie au cours de la D.H.L. *Rev. Foie*, 1947, *6*, 177-204.

269. Meyer (O.). — Dysplasie der Leber oder juvenile Zirrhose. *Wirchows Archiv.*, 1910, 201, 349.

270. Meyjes (F.-E.). — Ueber einen Fall von Pseudosklerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1930, *97*, 27-45.

271. Miskolczy (D.). — Wilsonsche Krankheit und Kleinhirn. *Arch. Psychiat.*, 1932, *97*, 27-63.

272. Moore (S.) and Stein (W.-H.). — Aminoaciduria in Wilson's disease. *Proc. 2nd Internat. Cong. Biochem.*, p. 367, Paris, 1952.

273. Morais (David), Miller-Guerra, Lobo (Antunes) et Parada Leitao. — Two familiar cases of Wilson's disease. A cli-

nico-pathological study of a case. *V° Congrès Neur. Internat. Lisbonne*, septembre 1953.

274. Muller (E.). — Die multiple Sklerose des Gehirns und Ruckenmarks. Iéna, 1904.

275. Muller (W.). — Zur Pathologie und Erbiologie der Wilson-Pseudosklerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1938, *145*, 234-255.

276. Naegeli. — Maladie de Wilson. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1925, *55*, 264.

277. Nammack (C.-E.). — Progressive lenticular degeneration. *Med. Rec.*, *36*, 997.

278. Nammack (C.-E.). — Wilson's lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1915, *42*, 104-108.

279. Nayrac (P.). — Sur l'étiologie de la D.H.L. *Rev. Neur. Paris*, 1923, *2*, 504-508.

280. — Considérations nosologiques et pathogéniques sur la D.H.L. *Rev. Neur. Paris*, 1924, *31*, 151-164.

281. — L'expression clinique des lésion en foyer du noyau lenticulo-caudé. *Echo Méd. Nord*, 1937, *8*, 767-772.

282. Nayrac (P.), Houcke (E.), Biserte (G.) et Rabache (R.). — Dégénérescence hépato-lenticulaire chez la sœur et le frère. Ponction-biopsie du foie. Amino-acidurie. *Rev. Neur. Paris*, 1951, *85*, 388-392.

283. — Idées actuelles sur la dégénérescence hépato-lenticulaire (à propos d'un double cas familial). *Echo Méd. Nord*, 1952, *23*, 98-109.

284. Nicaud (R.). — Contribution à l'étude de la dégénérescence hepato-lenticulaire. Sur trois cas familiaux de Maladie de Wilson, dont une forme portale pure. Thèse, Paris, 1950, n° 986, 113 pages, dact.

285. Ninger. — Troubles vestibulaires dans un cas de Maladie de Wilson. *Arch. Mal. Or. Lar.*, 1925, *44*, 702.

286. Nunez (P.-E.). — Un cas de pseudo-sclérose. *Encéphale*, 1928, 527-532.

287. Obregia, Paulian et Dimolesco. — D.H.L. associée à l'épilepsie. *Sem. Hôp. Paris*, 1930, *6*, 436.

288. Obrega, Constantinesco (S.) et Dimolesco (A.). — Un cas de

pseudo-sclérose sans lésion hépatique. *Rev. Méd. Roumaine*, 1931, *4*, 95.

289. Oloff (G.). — Ueber Augenbefunde bei Pseudosklerose. *Deut. Med. Wschr.*, 1922, 120.

290. Oloff (G.) und Siemerling (E.). — Vorstellung eines Faelles von Pseudosklerose. *Deut. Med. Wschr.*, 1922, 27, 925.

291. Opalski. — Type spécial de cell. névrogliques dans la dégénérescence lenticulaire progressive. *Zschr. Neur.*, 1930, *124*, 420.

292. Ormerod (J.-A.). — Cirrhosis of the liver in a boy with obscure and fatal nervous symptoms. *St. Barth. Hosp. Rep.*, 1890, *24*, 191-228.

293. Oppenheim (H.). — Zur Pseudosclerose. *Neur. Centralbl.*, 1914, *23*, 1202-1213.

294. — Differential Diagnose zwischen der multiple Sklerose und der Pseudosclerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1917, *56*, 332.

295. Orzechowski et Skeodowski. — Un cas de pseudo-sclérose. Dégénérescence pigmentée noirâtre de grandes cellules nerveuses du putamen. *Rev. Neur. Paris*, 1927, *45*, 384.

296. Pacheco et Silva. — *Arch. brazil. Med.*, 1923, *13*, 311.

297. Pagès (P.) et Cazal (P.). — Sur une singulière dégénérescence névroglique avec lésions inflammatoires (Maladie de Wilson ?). *Encéphale*, 1946-1947, *36*, 25-31.

298. Paisseau (G.) et Oumansky (Y.). — Sd hypophysaire et cirrhose du foie avec splénomégalie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1930, *16*, 267-273.

299. Paliard, Lecuire et Burthiault. — Pseudo-sclérose de Westphal. *Lyon Méd.*, 1935, 509.

300. Palmer (J.-F.), Drew (A.-L.) and Chenoweth (M.-B.). — Tissue copper determinations in a case of H.L.D. treated with B.A.L. *Univ. Michigan M. Bull.*, 1953, *19*, 308-311.

301. Papadato (L.). — Etude clinique et anatomique d'un cas de Maladie de Wilson. *Encéphale*, 1925, *20*, 14-26.

302. Parachu. — Sd encéphalitique de type Wilson avec spasmes de torsion. *Rev. Med. Rosario*, 1932, 917.

303. Paul. — Sur la symptomatologie de la Maladie de Wilson chez l'enfant. *Arch. Kinderh.*, 1924, *74*, 38.

304. Pélissier (G.). — Syndrome wilsonien postencéphalitique. Contribution à l'étude de la dégénérescence mucocytaire de la névroglie. Thèse Montpellier, 1924, n° 21.

305. Pelnar (J.). — Contribution à l'étude de la Maladie de Wilson. Réactions phasiques, ondulantes, des fléchisseurs. *Rev. Neur. Paris*, 1925, *1*, 1050-1054.

306. Pépin (B.). — La D.H.L., nouvelle affection métabolique. Thèse Paris, 1953, n° 463, 234 pages, dact.

307. Perria (L.). — Clinica della degenerazione epato-lenticolare. *Riv. Pat. Nerv. Ment.*, 1945, *64*, 29-100.

308. Pfeiffer (J.-A.-F.). — The anatomical findings in a case of progressive lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1917, *65*, 289-311.

309. Pillat (A.). — Augenveraenderungen, insbesonderer Fundusbefunde bei Pseudosklerose. *Ars Medici*, 1933, *33*, 11.

310. Pines (L.). — Klinisch-anatomischer Beitrag zur Frage der Wilson-Pseudosklerose Gruppe. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1929, *118*, 307-326.

311. Pittrich. — Les manifestations tremblantes de la M. de W. Westphal-Strumpell. *Congrès Internat. Neur. Copenhague*, 1939, *in Rev. Neur. Paris*, 1939, *40*, 410.

312. Pollak (E.). — *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1922, 77, 37.

313. — Zur Frage der Beziehungen von Leber und Gehirnkrankungen. *Arb. Neur. Inst. Wien Univ.*, 1927, *30*, 148-162.

314. — Leberkrankung und Gehirn. Die Pathogenese der Wilsonschen Krankheit und Pseudosklerose. *Jahrb. f. Psychiat.*, 1930, *47*, 195-250.

315. Pollock (L.-I.). — The pathology of the nervous system in a case of progressive lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1917, *46*, 401-420.

316. — Pseudosclerosis. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1918, *47*, 219-221.

317. Pollock (W.) and Barborka (C.-J.). — H.L.D. *Med. Clin. N. America*, 1928, *2*, 1670.

318. Porter (H.). — Amino-acid excretion in degenerative disease of nervous system. *J. Lab. Clin. M.*, 1949, *34*, 1623-1626.

319. Copper excretion in urine of normal individuals and of patients with hepatolenticular degeneration. *Arch. Biochem. N. Y.*, 1951, *31*, 262-265.

320. Rabache (R.). — M. de W. chez le frère et la sœur. Thèse Lille, 1951.

321. Rabiner et Joachim. — Effets de la splénectomie dans la D.H.L. *Tr. Am. Neur. Ass.*, 1935, 138-146.

322. Rabiner (A.-M.), Joachim (H.) and Freiman (I.-S.). — H.L.D. following splenectomy : interrelationship of the reticuloendothelial and central nervous system. *Ann. Int. Med.*, 1941, *14*, 1781-1801.

323. Ramsay-Hunt (J.). — La forme tremblante de la dégénérescence hépato-lenticulaire. *Rev. Neur. Paris*, 1925, *1*, 137-147.

324. Rauh (W.). — Zwei Faelle von Wilsonscher Krankheit. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1930, *123*, 669-678.

325. Rausch (R.) and Schilder (P.). — Ueber Pseudosklerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1914, *52*, 414-436.

326. Raviart, Vullien, Nayrac. — Contribution à l'étude de la D.H.L. : un cas de M. de W. *Rev. Neur. Paris*, 1923, *37*, 97-101.

327. Rhein. — Progressive lenticular degeneration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1915, *42*, 802.

328. Riccio. — Forme portale de la M. de W. *Riv. Med.*, 1931, 112.

329. Richter (H.). — Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der extrapyramidalen Bewegungsstorungen. *Arch. Psychiat.*, 1922, *67*, 226-294.

330. Richter (R.). — The pallidal composent in H.L.D. *J. Neuropath. Exper. Neur.*, 1948, 7, 1-18.

331. Ricker. — Troubles fonctionnels des striatum, musculature, hypothalamus et foie dans la Maladie de Wilson. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1932, 725.

332. Ristic (J.). — Sur huit cas de D.H.L. *45e Congr. Neurol. et Alién. Langue Française*, 1947, 254-264.

333. Robinson (G.-W.) and Shelton (P.). — Incidence and interpretation of diabetic like dextrose tolerance curves in nervous and mental patients. *J. Am. M. Ass.*, 1940, *114*, 2279-2284.

334. Rodriguez-Arias et Cortes-Llado. — Cas de D.H.L. *Arch. Neurobiol.*, 1929, *9*, 324.

335. Rosina (P.-L.). — Attuali aspetti della sindrome di D.H.L. *Minerva Medica.* 1953, *44*, 266-267.

336. Rossi (E.). — Un cas de M. de W. Analysé dans *Rev. Neur. Paris*, 1919, 338.

337. Rotter (R.). — Beitrag zur Histopathologie und Pathogenese der Wilson. Pseudosklerose Gruppe. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1927, *111*, 159-222.

338. Rouault de La Vigne et Faim Aka. — Maladie de Wilson dystonique, du type Thomala-Wimmer. *Rev. Neur. Paris*, 1951, *85*, 398-400.

339. Rumpel (A.). — Ueber das Wesen und die Bedeutung der Leberveranderungen und der Pigmentierungen bei der damit verbundenem Fallen von Pseudosklerose - zugleich ein Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal-Strumpell). *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1913, *49*, 54-73.

340. Rünge. — *Ergebn. Inn. Med.*, 1924, 26.

341. Rystedt (C.). — Sur un cas de M. de W. *Acta Med. Scand.*, 1923, *59*, 377-384.

342. Sarma (A.-V.-S.). — H.L.D. *Antiseptic*, 1952, *49*, 621-622.

343. Sävy (P.), Kohler (C.) et Buffard (P.). — Les formes abdominales de la D.H.L. (à propos d'un cas). *Ann. Med.*, 1948, *49*, 113-134.

344. Sawyer (G.-E.-H.). — A case of progressive lenticular degeneration. *Brain*, 1913, *35*, 222-242.

345. Schaffer. — *Arch. Psychiat.*, 1922, *37*, 12.

346. — *Arch. Psychiat.*, 1923, *41*, 277.

347. — *Arch. Psychiat.*, 1928, *86*, 16.

348. Scharenberg (K.) and Drew (A.-L.). — The histopathology of Wilson's Disease; a study with silver carbonate. J. *Neuro-path. Exp. Neur.*, 1954, *13*, 181-190.

349. Shaw. — On athetosis or imbecility with ataxia. *St Barth. Hosp. Reports*, 1873, *9*, 130.

350. Schechter (M.-M.) and Jones (C.-A.). — Hepatolenticular degeneration. Review of the literature and report of a case with dimercaprol Therapy. *Arch. Int. Med.*, 1953, *91*, 541-549.

351. Scheinberg (H.) and Gitlin (D.). — Dificiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration (Wilson's Disease). *Science*, 1952, *116*, 484-485.

352. Schemmel (A.-E.) und Schittenheim. — Ein Beitrag zur Kasuistik der Wilsonschen Krankheit. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1928, *106*, 38-49.

353. Schenk (V.-W.-D.). — Die Erbanlagen einer Familie, in der Pseudosklerose auftritt. Eine Kasuistiche Mittellung. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1934, *133*, 161-166.

354. Scherer (H.-J.). — *Virchow's Archiv.*, 1934, *293*, 429.

355. Schilling (V.). — Initialer « abdominale Wilson » eine polyglandular und polyvalent wirksame Stoffwechselanomalie. *Med. Welt.*, 1937, *11*, 340-344, 380-389.

356. Schittenheim. — Demonstration zur pseudosklerose und Wilsonsche Krankheit. *Klin. Wschr.*, 1923, 2, 616.

357. Schmidt (M.). — Etudes sur la pathogénèse de la D.H.L. *Acta Psychiat. Neurol.*, 1930, *5*, 2.

358. Schminke (A.). — Leberfunde bei Wilsonscher Krankheit. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1920, *57*, 352-358.

359. Schneider (E.). — Torsionspasmus, ein Symptomkomplex der mit Leber cirrhose verbundenen progressivem Lenticular degeneration. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1920, *53*, 289.

360. Schneider. — D.H.L. Cas. *Zschr. Psychiat.*, 1932, 232.

361. Schott (H.). — Zur Kenntnis der Pseudosklerose Westphal Wilson. *Deut. Arch. Klin. Med.*, 1935, *178*, 83.

362. Schou (H.-I.). — Det Lentikulaere Syndrom. *Bibliotek f. Loeger*, 1919, 364.

363. Schultze (F.). — Zur Lehre von der Pseudosklerose. *Neur. Zentralbl.*, 1918, *37*, 674-680.

364. Schutte. — Ein Fall von gleichzeitiger Erkrankung des Gehirns und Leber. *Arch. Psychiat.*, 1913, *51*, 334-349.

365. Schwarz (M.-R.) et Lederova (R.). — D.H.L. (Maladie de Wilson). *Rev. Neur. Paris*, 1938, 1, 410-411.

366. Schwob (R.-A.). — Dégénérescence hépatostriée. *Encycl. Méd.-Chir.*, 1re éd., 2, 1939, 17060, pp. 1-8.

367. Schwyn (H.). — Ueber Zwei Faelle von Wilsonscher Krank-

heit bei einer Geschwisterpaar. *Schweiz. Arch. Neur.*, 1937, *40*, 221-241.

368. Seletzky (W.). — Pseudosklerose, Wilsonsche Krankheit und Encephalitis chronica disseminata. *Arch. Psychiat.*, 1926, 77, 704-739.

369. Sicard et Forestier. — Syndrome strié à type facial. *Rev. Neur. Paris*, 1921, 1121-1127.

370. Sikl et Pelnar (P.). — Maladie de Wilson au premier stade évolutif. Mort par suite de grippe aiguë - cirrhose familiale du foie. *Rev. Neur. Paris*, 1930, 2, 136-137.

371. Silbermann (M.). — Ueber einer eigenartigen Verlauf einer Pseudosklerose. *Mschr. Psychiat. Berl.*, 1934, *89*, 214.

372. Simpson (F.-F.). — A case of Westphals Pseudosclerosis. *New-York Med. J.*, 1906, 645.

373. Sjovall (E.) et Wallgren (A.). — Quelques aspects de la D.H.L., sa pathogénèse. *Acta Psychiat. Neur.*, 1934, *9*, 435-464.

374. Sjovall (E.) et Soderberg. — *Acta Med. Scand.*, 1921, *54*, 103.

375. Sjovall (E.). — Quelques problèmes concernant la D.H.L. *Acta Path. Scand.*, 1929, *6*, 193-217.

376. Sloane (P.). — *Arch. Neur. Psychiat.*, 1937, *37*, 205-208.

377. Soderbergh (G.). — Eine semiologische Studie uber einen Fall extrapyramidaler Erkrankung. *Nord. Med. Arkiv.*, 1918, *57*, 1.

378. — Ein semiologische Studie über einen Fall extrapyramidaler Erkrankung (Wilsons Krankheit). *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1919, *64*, 52-74.

379. — Sur le syndrome extrapyramidal de Wilson-pseudosclérose. *Acta Med. Scand.*, 1923, *58*, 519-540.

380. — Un syndrome singulier, probablement appartenant au groupe de Wilson-Pseudosclérose. Une sorte de cachexie pigmentaire avec opacité en ceinture de la cornée primitive et avec troubles nerveux ressemblant à la sclérose en plaque. *Acta Med. Scand.*, 1922, *56*, 604-617.

381. Souques. — Contribution à l'étude des Sd hystériques « simulateurs » des maladies organiques de la moelle épinière. *Nlle Icon. Salpétrière*, 1891, *4*, 1.

382. Souques (A.). — Des fonctions du corps strié. A propos d'un cas de M. de W. *Rev. Neur. Paris*, 1920, *27*, 785-792.

383. Spielmeyer (M.). — Die histopathologische Zusammengehorigkeit der Wilsonsche und Pseudosclérose. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1920, *57*, 313-351.

384. — Die anatomische Krankheitsforschung am Biespiel einer Huntingtonschen Chorrea mit Wilsonschen Symptomembild. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1926, *101*, 701-728.

385. Spillane (J.-D.), Keyser (J.-W.) and Parker (R.-A.). — Aminoaciduria and copper metabolism in hepatolenticular degeneration. *J. Clin. Path.*, 1952, *5*, 16-24.

386. Spiller (W.). — The family form of Pseudosclerosis and other conditions attributed to the lenticular nucleus. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1916, *43*, 23-36.

387. — *Arch. Neur. Psychiat.*, 1921, *6*, 210.

388. Spitz. — Ueber Pseudosklerosis. Thèse Strasbourg, 1911.

389. Stadler (H.). — Histopathologische Untersuchungen zur Frage der Beziehung zwischen Leber und Gehirnveranderungen. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1936, *154*, 626-657.

390. — Weitere Untersuchungen zum Wilson-Pseudosklerose Problem. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1937, *158*, 92.

391. — Die Erkrangungen der Westphal-Wilsonchen Pseudosklerose auf Grund anatomischer klinischer und erbbiologische Untersuchungen. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1939, *164*, 583-643.

392. — Die Erkrankung der Westphal-Wilsonschen-Pseudosklerose als Stoffwechselproblem. *Deut. Med. Wschr.*, 1940, 1325-1328.

393. Stefan (H.). — Ein Beitrag zur Klinik und atiologie der Pseudosklerose Westphal-Wilson mit Berucksichtigung der genealogischen Forschung. *Med. Welt.*, 1935, *9*, 752-774.

394. Stein (W.-H.), Bearn (A.-G.) and Moore (S.). — The amino Acid content of the blood and urine in Wilson's Disease. *J. Clin. Invest.*, 1954, *33*, 410-419.

395. Steiner. — Maladie de Wilson. *Med. Klin.*, 1926, *22*, 1055.

396. Steinman (I.). — Genealogische Ermittlungen in 4 Familien

mit Westphal-Wilsonscher Pseudosklerose. *Arch. Psychiat.*, 1936, *105*, 514-538.

397. Sterling (W). — Sd de Hunt et de Pseudo-Little comme manifestation d'une pseudo-sclérose infantile. *Rev. Neur. Paris*, 1929, *49*, 516.

398. Stertz (G.). — Die extrapyramidaler Symptomenkomplex. *Mschr. Psychiat. Basel*, 1921, *11*, 11.

399. Stier. — Wilsonsche Krankheit und Paralysis agitans. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1918, *15*.

400. Stocker (W.). — Ein Fall von fortschreitender Lenticulardegeneration. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1913, *15*, 251-272.

401. — Anatom. Befund bei neim Fall von Wilsonscher Krankheit. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1914, *25*, 217-228.

402. Strauss (H.), Ostow (M.) and Greenstein (L.). — Diagnostic Electroencephalography. New-York Grune and Stratton Inc., 1952, p. 88.

403. Streifler (M.) and Feldmän (S.). — Effect of dimercaprol (B. A.L.) in hepatolenticular degeneration. *A.M.A. Arch. Neur. Psychiat.*, 1953, *69*, 84-90.

404. Strumpell (A.). — Uber die Westphalsche Pseudosklerose und über diffuse Hirnsklerose, insbes, bei Kindern. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 115-149.

405. — Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis des sogen Pseudosklerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1899, *14*, 348.

406. — Historische Notizüber die Pseudosklerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1900, *16*, 497.

407. Strumpell (A.) und Handmann. — Ein Beitrag zur Kenntnis der sog. Pseudosklerose mit gluchzeitiger Veraenderung der Hornhaut und der Leber. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1914, *50*, 455.

408. — *Id. Deut. Zschr. Nervenh.*, 1916, *54*, 207-257.

409. Sullivan (F.-L.), Märtin (H.-L.) and Mc Dowell (F.). — Wilson's disease (Hepatolenticular disease). *A.M.A. Arch. Neur. Psychiat.*, 1953, *69*, 756-760.

410. Sweet (W.-H.), Gray (S.-J.) and Allen (J.-G.). — Clinical Detection of hepatic Disease in H.L.D. *J. Am. M. Ass.*, 1941, *117*, 1613-1619.

411. Syllaba (L.). — Pseudosclérose de Westphal; cirrhose du foie à grosses nodosités, ascite, tumeur de la rate; les ongles d'émail. *Rev. Neur. Paris*, 1925, *1*, 1054-1056.

412. — Clinical study of Westphal's pseudosclerosis. *Casop. Lek. Cesk.*, 1931, *70*, 1290.

413. Syllaba and Vitek (J.). — Clinical study of Westphal's pseudosclerosis. *Casop. Lek. Cesk.*, 1931, *70*, 1245. ref. *in Rev. Neur.*, 1932, *1*, 321.

414. Talamo. — Maladie de Wilson. *Méd. Prat.*, 1923, *8*, 379.

415. Taussig (L.). — Contribution à la clinique et à la nosologie de la Maladie de Wilson et de ladite pseudosclérose. *Rev. Neur. Paris*, 1921, *35*, 394.

416. Tezner. — Cas de Maladie de Wilson. *Mitt. Ges. Inn. Med. Kinderh.*, 1922, *21*, 187.

417. Thaddea (S.) und Oettel (H.-J.). — Isolierte Haemochromatose der Haut bei Morbus Wilson. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1940, *170*, 552.

418. Thomalla (C.). — Ein Fall von Torsionsspasmus mit Sektionsbefund und seine Beziehung zur Athetose double, Wilsons Krankheit und Pseudosklerose. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1918, *41*, 311-343.

419. Thomas (J.-J.). — A report of 3 cases of chronic progressive lent.-degeneration with mental deterioration. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1917, *46*, 321.

420. Thomas (A.) et Jumentie. — Hypertonie de la bouche et de la langue, type sd. de Wilson. Syntonie de la face et des membres avec état parétique associé sans tremblement ni athétose. *Rev. Neur. Paris*, 1923, *37*, 257-263.

421. Tilney (F.) and Mackensie (G.-M.). — A case of Wilson's Disease, progressive lenticular degeneration, with pathological findings. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1916, *43*, 50-53.

422. Tobel (F.). — Beitrag zur Frage der Stoerungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei der H.L.D. *Schweiz. Arch. Neur Psychiat.*, 1949, *63*, 328-347.

423. Tremblay (E.). — Exploration fonctionnelle du foie dans la D.H.L. Thèse Méd. Paris, 1943.

424. Tschugunoff (S.-A.). — Zur Frage den pathologischen Anatomie und Pathogenese der Wilsonschen Krankheit. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1923, *86*, 506-532.

425. Twelmeyer. — Ein Fall von Pseudosklerose mit Kayser-Fleischerchen Hornhautringe. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1923, *70*, 399-400.

426. Uchimara (Y.). — Zur Kenntnis des Histopathologie und Pathogenese des Wilson Pseudosklerose Gruppe. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1930, *123*, 679-693.

427. Urechia et Bumbabescu. — Pseudosclérose de Westphal-Strumpell et exostoses ostéogènes, coïncidant chez un même malade. *Arch. Intern. Neur.*, 1934, 285.

428. Urechia (C.-J.). — Deux cas de pseudo-sclérose (Westphal-Strumpell). *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, *33*, 1578-1582.

429. Uzman (L.-L.) and Denny-Brown (D.). — Aminoaciduria in hepatolenticular degeneration. *Am. J. M. Sc.*, 1948, *215*, 599-611.

430. Uzmán (L.-L.) and Hood (B.). — Familial nature of the aminoaciduria of Wilson's Disease. *Am. J. M. Sc.*, 1952, *223*, 392-406.

431. Uzman (L.-L.). — On the relationship of urinary copper excretion to the aminoaciduria in Wilson's Disease. *Am. J. M. Sc.*, 1953, *226*, 645-652.

432. Vallat (J.-N.) et Nicaud (R.). — Sur trois cas familiaux de Maladie de Wilson. *Soc. O. N. O. du Sud-Ouest*, 26 nov. 1950.

433. Verdier (C.-H. de). — Paper chromatographic analysis of aminoacid excretion in Wilson's Disease. *Acta. Med. Scand.*, 1950, *138*, 344-347.

434. Verger (H.) et Aubertin (E.). — Sur trois cas d'une affection familiale rappelant la Maladie de Wilson. *Encéphale*, 1926, 433-441.

435. Verger (P.), Bergouignan (M.) et Bentegeat (J.). — Un cas de Maladie de Wilson à forme splénomégalique; étude clinique, biopsie. *J. Méd. Bordeaux*, 1942, *119*, 564.

436. — Un cas de Maladie de Wilson à forme splénomégalique. *Presse Méd.*, 1942, 572.

437. Verger (P.) et Leger (H.). — Maladie de Wilson avec splénomégalie. Etude clinique et biopsie du foie; deux cas. *J. Méd. Bordeaux*, 1945, *121*, 541-549.

438. Verhaart (W.-J.-C.). — Two cases of encephalopathy ressembling Westphal-Strumpell's Pseudosklerose in small children. *Geneesk. Tijdsch. V. Nederl. Indie*, 1932, *72*, 1005.

439. — Zur Wilson-Pseudosklerosegruppe gehoerende Erkrankungen bei jungen Kindern. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1934, *150*, 493.

440. Vestergaard (E.). — Faemiliar Forekomst of D.H.L. *Hospitalstid.*, 1937, n° 37.

441. Vidari (E.). — Studio anatomo-patologico di un caso di malattia epato-lenticolare di Wilson. *Riv. Pat. Nerv.*, 1937, *50*, 520-547.

442. Vizioli (F.). — Sd. parkinsonien. M. de W. Pseudosclérose. Contribution à l'étude des sd. du corps strié. *Ann. Névr.*, 1922, *39*, 153-194, ds *Rev. Neur.*, 1923, *2*, 164.

443. Voelsch (M.). — Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1911, *42*, 335-352.

444. Vondracek (V.). — Deux cas de pseudo-sclérose de Westphal-Strumpell. *Soc. Neur. Prague*, 21 avril 1937, *in Rev. Neur.*, 1938, *1*, 411.

445. Wahl (E.-F.). — Wilson's Disease an allied conditions. *South. M. J.*, 1926, *19*, 869-872.

445 *bis*. Waldenstrom (J.). — Aspects cliniques de la dysprotéinémie. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1954, *84*, 1395.

446. Walsh (M.-H.). — H.L.D. *Proc. Mayo Clin.*, 1936, *11*, 757-763.

447. Warnock (C.-C.). — H.L.D. A report of 5 cases, with commentary. *Ulster Med. Journ.*, 1952, *21*, 155-171.

448. Warnock (C.-G.) and Neill (D.-W.). — Dimercaprol in the preneurological stage of Wilson's disease. *J. of Neur., Neurosurg.*, 1954, *17*, 70-74.

449. Weatherly (H.). — Progressive lenticular Degeneration with electro and pneumoencephalograms. *Am. J. Roentg.*, 1941, *45*, 714-717.

450. Weger (A.-M.) et Natanson (D.-M.). — *Arch. Psychiat.*, 1928, *88*, 598.

451. Weiss (R.) und Bettinger (H.). — Zur Frage der Lebercirrhose in Kindesalter. *Klin. Wschr.*, 1923, *2*, 1169-1171.

452. Welcker. — Cas de maladie de Wilson. *Munch. Med. Wschr.*, 1922, *69*, 33.

453. Werthemann (A. und H.). — Facialis Tic bei H.L.D. mit schwerer perniciosartiger sekundarer Anämie. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1930, *126*, 758.

454. Westphal (C.). — Uber eine dem Bilde der cerebrospinaler grauen Degeneration ähnliche Erkrankung des centralem Nervensystems ohne anatomischen Befund nebst einigen Bemerkungen über paradoxe Contraction. *Arch. Psychiat.*, 1883, *14*, 87-134.

455. — Nachtrag zu dem Aufsatze : Uber eine dem Bilde der cerebrospinalen; grauen Degeneration ähnliche Erkrankung. *Arch. Psychiat.*, 1883, *14*, 767-769.

456. Westphal (A.). — Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose (Westphal-Strumpell) insbesondere über ihre Beziehungen zu den eigenartigen duch Pigmentierungen, Lebercirrhose, psychische und nervose Störungen ausgezeichneten Krankheitsbild. *Arch. Psychiat.* 1913, *51*, 1.

457. — Uber doppelseitige Athetose und verwandte Krankheitszustände (« Striäres (Sd. »)). *Arch. Psychiat.*, 1919, *60*, 361-400.

458. Westphal (A.) und Sioli (F.). — Klinischen und anatomischen Beitrag zur Lehre von der Westphal-Strumpelleschen Pseudos. *Arch. Psychiat.*, 1922, *66*, 747-781.

459. Wichart, Krypsin, Ekner. — Anatomische Befund in einen Fälle von Westphal-Strumpellchen Pseudosklerose. *Jahr Psychiat.*, 1930, *47*, 252-276.

460. Wiener (A.-S.) and Brody (M.). — *Am. J. Ment. Deficiency*, 1946, *51*, 1.

461. Willige. — Uber Paralysis agitans im jugendlichen Alter. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1911, *4*, 520.

462. Willocx (E.). — La forme portale de la D.H.L. *Scalpel*, 1931, *84*, 137-148.

463. Wilson (S.-A.-K.). — Progressive lenticular degeneration : familial nervous disease associated with cirrhosis of the liver. *Brain*, 1912, *34*, 295-509.

464. — *Id. Lancet*, Londres, 1912, *1*, 1115-1119.

465. — Dégénération lenticulaire progressive, maladie nerveuse familiale associée à la cirrhose du foie. *Rev. Neur. Paris*, 1912, *1*, 230-234.

466. — An experimental research into the Anatomy and Physiology of the corpus striatum. *Brain*, 1914, *36*, 427-492.

467. — La Maladie de Wilson, *in Questions Neurol. d'Actualité*, p. 12. Masson, Paris, 1922.

468. — *Neurology*. W. Wood and C°, Baltimore, 1940, vol. II.

469. Wimmer (A.). — Etudes sur les syndromes extrapyramidaux. Spasme de torsion progressif infantile. *Rev. Neur. Paris*, 1921, *1*, 952-968.

470. — Etude sur les symptômes extrapyramidaux. Pseudosclérose sans affection hépatique. *Rev. Neur. Paris*, 1921, *35*, 1206-1216.

471. Van Woerkom (W.). — Sur les troubles des mouvements actifs dans deux cas de lésion bilatérale du corps strié. *Nouvelle Icon. Salpêtrière*, 1915, *27*, 273.

472. Wohlfart (G.) and Hook (O.). — *Acta Psychiat. Neur. Scand.*, 1951, *26*, 219-245.

473. Wollaeger (E.) and Shands (H.-C.). — Hepatolenticular Degeneration. *Arch. Int. Méd.*, 1945, *75*, 151-154.

474. Worster-Drougt, Hill (T.-R.) and Mac Menemey (W.-H.). — Familial presenile dementia with spastic paralysis. *J. Neur. Psychiat.*, 1933, *14*, 27.

475. Yakovlev and Cobb. — H.L.D. Case with Autopsy. *N. England J. M.*, 1932, *2*, 207.

476. Yokohama und Fischer (W.). — Uber eine eigenartige Form knotiger Hyperplasie der Leber, kombiniert mit Gehirveranderungen. *Virchows Arch.*, 1913, *211*, 305-320.

477. Zappert. — Demonstration eines siebenjährigen Knaben mit dem Symptomkomplex der progressiven Linsenkerndegeneration. *Wien. Klin. Wschr.*, 1914, *7*, 163.

478. Zelman (S.) and Gilbert (T.). — Cytochrome C therapy of tissue anoxia in a case of hepatolenticular degeneration. *Arch. Int. Med.*, 1948, *81*, 485-500.

479. Zimdahl (W.-T.), Hyman (I.) and Cook (E.-D.). — Metabolisme of cooper in H.L.D. *Neurology*, 1953, *3*, 569-576.

480. Zimdahl (W.-T.), Hymán (I.) and Stafford (W.-F.). — The effects of drugs upon the copper metabolism in H.L.D. and in normal subjects. *J. Laborat. Clin. M.*, 1954, *43*, 774-784.

SYNDROME OCULAIRE

481. Adams (A.-B.). — Pigment of Kayser Fleischer Ring. *Am. J. Ophth.*, 1943, *26*, 151.

482. Ascher (K.-W.). — Chalkosis der Kammerwinkels. *44 Tag. der Deut. Opht. Ges. Heidelberg*, 1924, 273-275.

483. Bischler (V.). — Les différentes formes d'imprégnation métallique de la cornée. *Arch. Opht.*, 1941-1942, *4*, 114-126.

484. Van Bogaert (L.). — Troubles extrapyramidaux, anneau cornéen et cirrhose pigmentaire au cours de la trypanosomiase africaine. *Acta Psychiat. Neur.*, 1934, *9*, 494-509.

485. Bonnet et Girgis. — Cercle vert péricornéen dans la pseudosclérose. *Congr. Int. Opht.*, 1938, p. 334.

486. Borremans et Van Bogaert (L.). — Syndrome extrapyramidal avec anneau cornéen et cirrhose pigmentaire au cours de la trypanosomiase africaine. *J. Belge Neur. Psychiat.*, 1933, *33*, 561-586.

487. Bothman (L.) and Rolf (D.-E.). — The Kayser Fleischer Ring in Wilson's Disease. *Am. J. Ophth.*, 1936, *19*, 26-33.

488. Brand (I.) and Takats (I.). — Histochemical investigation of the Kayser Fleischer Corneal Ring. *Arch. Augenheilk*, 1951, *151*, 391-398.

489. Ceccaldi (P.). — Le cercle pigmenté de la cornée symptomatique de la D.H.L. pseudosclérose ou maladie de Wilson. Thèse Lyon, 1935, n° 65, 52 pages.

490. Dunnavan (F.-L.) and Motto (M.-P.). — Kayser-Fleischer Ring in Wilson's Disease. *Am. J. Ophth.*, 1933, *16*, 571-576.

491. Eckhardt (R.-D.), Stolzer, Adam and Johnston. — *Am. J. Ophth.*, 1943, *26*, 151.

492. Fleischer (B.). — Zwei weitere Fälle von grünlicher Verfärbung der Kornea. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1903, *61*, 489-491.

493. — Die periphere braungrunliche Hornhautverfärbung als symptom einer eigenartigen Allgemeinerkrankung. *Münch. Med. Wschr.*, 1909, *56*, 1120-1123.

494. — Uber einen Fall von Keratokonus, über den Haemosiderinring in der Hornhaut bei Keratokonus und über Haemosiderose des Auges bei Diabète bronzé. *Arch. Augenh.*, 1912, *73*, 242.

495. — Zur Frage des Haemosiderinrings bei Keratokonus. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1916, *57*, 353.

496. — Uber den Haemosiderinring im Hornhautepithel bei Keratokonus und über den Pigmentring in der Descemetschen Membran bei Pseudosklerose und Wilsonschen Krankheit. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1922, *68*, 41-50.

497. Fleischer (B.) und Gerlach (W.). — Zur Frage der Silberpigmentierung des Kayser-Fleischerchen Hornhautringes. *Klin. Wschr.*, 1934, *13*, 255.

498. Froment (J.), Bonnet (P.) et Paufique (L.). — Anneau pigmenté de Kayser-Fleischer dans la pseudo-sclérose. *Soc. Opht. Lyon*, mai 1925.

499. Gala (A.). — Diagnostische Bedeutung der Hornhautringe bei Pseudosklerose. *Zschr., Ges. Ophth.*, 1928, *14*.

500. Gartner (S.). — Wilson's Disease with Kayser-Fleischer Rings. *Arch. Ophth.*, 1941, *26*, 595.

501. Gerlach (W.) und Rohrschneider (W.). — Besteht das Pigment des Kayser Fleischerschen Hornhautringe aus Silber ? *Klin. Wschr.*, 1934, *13*, 48-49.

502. Goldbach (L.-J.). — Kayser-Fleischer Ring in Wilson's Disease. *Am. J. Ophth.*, 1938, *21*, 1118-1128.

503. Heine (L.). — Uber Augenveränderungen bei Pseudosklerose. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1922, *68*, 803.

504. — *Klin. Wschr.*, 1933, *9*, 433.

505. Hessberg (R.). — Klinischer Nachweis und Analyse des Kayser-Fleischerschen Pigmentringes des Pseudosklerose in der Linse. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1925, *75*, 12-22.

506. Holloway (T.-B.) and Long (P. de). — Peripheral pigmentation of the cornea associated with lenticular Degeneration of the pseudosclerosis type. *Am. J. Ophth.*, 1929, *12*, 871-876.

507. Jaensch (P.-A.). — Fleischerschen Ring bei Wilsonschen Krankheit. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1928, *80*, 399.

508. Jendralski (F.). — Uber der Fleischerchen Ring bei Wilsonschen Krankheit. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1922, *69*, 750-754.

509. Jess (A.). — Hornhautverkupferung in Form des Fleischerschen Pigmentringes bei der Pseudosklerose. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1922, *69*, 218-226.

510. — Das histologische Bild der Hornhautverkupferung. *Berl. Deut. Ophth. Ges. Heidelberg*, 1924, 251-253.

511. — Die Pigmentierung der Linse bei Pseudosklerose in histologischem Schnitt. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1927, *79*, 145-147.

512. Käyser (B.). — Uber einen Fall von angeborener grünlicher Verfärbung des Kornea. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1902, *40*, 22-25, 488-542.

513. Kestenhaum. — Doppelten Fleischerschen Ring bei Pseudosklerose. *Zschr. Augenh.*, 1925, *55*, 274.

514. Kjerrumgaard (L.). — Case of ocular chalcosis. *Acta Ophth.*, 1941, *19*, 261-266.

515. Kraupa. — Zur Fleischersgrünlicher Hornhautfärbung. *Zschr. Augenh.*, 1922, *49*, 50.

516. Knusel (O.). — Ein neuer Spaltlampbefund bei chalkosis der Hornhaut. *Gr. Arch.*, 1924, *113*, 282-285.

517. Kubik (J.). — Zur Kenntnis des Kayser-Fleischerchen Ringes und zur Pathologie der Pseudosklerose und Wilsonscher Krankheit. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1922, *69*, 214-218.

518. — Uber der Substrat des Pseudoskleroseringes. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1930, *84*, 478-492.

519. — Uber die Grundlagen des Kayser-Fleischerschen Ringes bei Wilsonscher Krankheit. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1930, *84*, 555-556.

520. Kuban (F.) und Kocrkas (J.). — Beitrag zur Chalkosis corneae und der Spectroscopie der Hornhaut. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1931, *86*, 195-200.

521. Lodato (G.). — Sulla calcosi oculare : anello corneale e cataratta a girasole. *Arch. Ottal.*, 1947, *51*, 136-148.

522. Loyd (F.), Dunnavan and Panemotto (M.). — Kayser Fleischer ring in Wilson's Disease. *Am. J. Ophth.*, 1933, *17*, 57.

523. Metzger. — Fleischerchen Hornhautring bei H.L.D. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1923, *69*, 836.

524. — Uber den Kayser-Fleischerschen Hornhautring bei H.L.D. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1924, *72*, 803.

525. Pillat (P.). — Changes in the eyegrounds in Wilson's Disease. *Am. J. Ophth.*, 1933, *16*, 1.

526. Poe (D.-L.). — Kayser-Fleischer Ring in cornea in a case of Wilson's Disease. *Am. J. Ophth.*, 1930, *13*, 1045-1049.

527. Policard (A.), Bonnet (P.) et Bonnamour (G.). — Etude histospectrographique de l'anneau de Kayser-Fleischer. *C.R. Soc. Biol. Paris*, 1936, *122*, 1120-1122.

528. Pretori. — Limbus pigmentiering über Kayser Fleischerchen Ring bei Wilsonscher Krankheit. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1926, *1*, 206.

529. Rohrschneider (W.). — Uber die Art des in der Hornhaut abgelagerten Pigmentes bei einen Fall von Pseudosklerose. *Berl. Deut. Opht. Ges.*, 1932, 60-67.

530. — Untersuchungen über den in der Hornhaut des Auges bei der H.L.D. abgelagerten Farbstoff. *Arch. Augenh.*, 1934, *108*, 391-407.

531. Sala. — D.H.L., type Wilson, et symptomatologie oculaire. *Riv. Oftalm.*, 1946, *1*, 124.

532. Salus (R.). — Grünliche Hornhautverfärbung bei multiple Sklerose. *Med. Klin.*, 1908, *1*, 495-497.

533. Scheuch (R.). — Uber Verkupferung des Auges. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1924, *73*, 175-183.

534. Schieck (F.). — Die grünliche Verfärbung der Kornea. *Kurzen Handbuch der Ophth.*, *4*, 368.

535. Siemerling (E.) und Oloff (H.). — Pseudosklerose (Westphal-Strumpell) mit Cornealring (Kayser-Fleischer) und doppelseitiger Scheinkatarakt, die nur bei seitlicher Beleuchtung sichtbar ist und die der nach Verletzung durch Kupfersplitter enstehenden Katarakt ähnlich ist. *Klin. Wschr.*, 1922, 1087-1089.

536. Siemerling und Jacob. — Klinische und anatomische Beitrag zur Lehre von der Pseudosklerose Westphal-Strumpell mit Cornealring und doppelseitiger Schei Katarakt (Spatfall). *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1931, *123*, 182.

537. Stahli. — Uber der Fleischerschen Ring bei Pseudosklerose. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1918, *60*, 721.

538. Thiel (R.). — Bandförmige Hornhautverkupferung. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1934, 747.

539. — Sonnenblumente bei H.L.D. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1934, *93*, 12.

540. Thiel und Gerlach (W.). — Chemische Befunde dei Pseudosklerose. *Deut. Opht. Ges. Heidelberg*, 1938.

541. Tsiminakis (T.). — Demonstriert Zwei Fälle von Wilsonscher Krankheit mit Kayser-Fleischeren Ring. *Zschr. Aug.*, 1931, 75, 103.

542. Vogt (A.). — Zwei Fälle von Kupferkatarakt, der eine mit Chalkosis retinae. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1922, *69*, 119-120.

543. — Klinischen und anatomischen über den Pseudosklerosung der Hornhaut. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1926, 77, 709.

544. — Zur Genese des Sonnenblumenstras. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1922, *81*, 712.

545. — Untersuchungen über das Susbtrat des Descemetspigmentringes bei Pseudosklerose. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1929, *82*, 433-449, 1929, *82*, 672-673.

547. — Kupfer und Silber aufgespeichert in Auge, Leber Milz und Nieren als Symptom der Pseudosklerose. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1929, *83*, 417-419.

548. — Weitere Untersuchungen über die Argyrose des Auges bei Pseudosklerose. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1930, *85*, 1-14.

549. Vuvicevic. — Uber einer berunden Hornhaut Degeneration. *Zschr. Augenh.*, 1922, *49*, 216.

SYNDROMES STRIES

550. Ajuriaguerra (J. de), Hecaen (H.), Layani (F.) et Sadoun (R.). — Dégénération cortico-strio-spinale. Etude anatomo-clinique. A propos de la maladie de Greutzfeldt-Jakob. *Rev. Neur. Paris*, 1953, *89*, 81-100.

551. Ajuriaguerra (J. de) et Hecaen (H.). — Syndrome des corps striés. *Encycl. Méd. Chir.*, 1954, *170*, 37 H 10.

552. Asher (P.). — Study of 63 cases of athetosis. *Arch. Dis. Child.*, 1952, 27, 475-477.

553. Becker (P.), Alegre (P.) and Vogel (P.). — Kernicterus. *J. Neuropath. and Exp. Neur.*, 1948, 7, 190-215.

554. Bertrand (I.), Bessis (M.) et Segara-Obiol (J.-M.). — L'ictère nucléaire. Séquelle de la maladie hémolytique du nouveau-né. (Masson, édit.), Paris 1952.

555. Bogaert (Van L.). — Contribution clinique et anatomique à l'étude de la paralysie agitante juvénile primitive. *Rev. Neur. Paris*, 1930, *51*, 315-326.

556. — Aspect histologique d'une séquelle tardive et grave d'ictère nucléaire. *Ann. Pédiat.*, 1947, *168*, 57-64.

557. — Aspects pathologiques des affections extrapyramidales et problèmes. *J. Belg. Neur.*, 1947, *47*, 695.

558. — Aspects cliniques et pathologiques des séquelles tardives de l'ictère nucléaire. *Acta Neur. Belg.*, 1949, *49*, 961-964.

559. Bogaert (Van L.) et Nyssen (R.). — Les maladies extrapyramidales. *Traité de Médecine*, *16*, 219-280. (Masson, édit.), Paris 1949.

560. Bonduelle (M.). — Les tremblements. Etude séméiologique et nosologique. XVII[e] Réunion Neurologique Internationale. Paris, 7-8 juill. 1952, *in Rev. Neur. Paris*, 1952, *86*, 567-583.

561. Charles (J.-R.). — Manganese Toxemia : with special reference to effects of liver feeding. *Brain*, 1927, *50*, 30-43.

562. Chavany (J.-A.), David (M.) et Gilbert-Dreyfus. — Manifestations hypertoniques avec troubles du psychisme consécutifs à l'intoxication oxy-carbonee aiguë. *Rev. Neur. Paris*, 1931, *54*, 269.

563. Christiaens (L.), Marchand-Alphant (A.-M.), Delecourt (M.) et Fontaine (G.). — Hépatonéphrites toxiques professionnelles. *Rev. Intern. Hépatol.*, 1953, *3*, 707-755.

564. Cloesges (V.-J.) und Norpoth (L.). — Hepatolenticuläres Sd. im Alter. *Gastroenterologia*, 1953, *79*, 299-306.

565. Coquet (M.). — Les séquelles neurologiques tardives de l'ictère nucléaire. *Ann. Pédiat.*, 1944, *163*, 83-104.

566. Coquet et Myle. — Séquelle d'ictère grave du nouveau-né. *J. Belge Neur.*, 1947, *47*, 665.

567. Cordier (J.). — Dystonie d'origine obstétricale avec décharges motrices croisées. *J. Belge Neur.*, 1947, *47*, 660-663.

568. Crouzon (O.), Levy (G.) et Laurent (M.). — Séquelles d'encé-

phalite à type pseudo-wilsonien (dyslalie, faciès et mouvements d'apparence athétosique). *Rev. Neur. Paris*, 1923, *37*, 173-177.

569. Crouzon (O.) et Desoille (H.). — Les troubles nerveux de l'intoxication professionnelle par le manganèse. *Paris Médical*, 1936, *47*, 361-365.

570. Demole (V.) et Redaille (L.). — Sd.extrapyramidaux apparentés à la D.H.L. *Rev. Neur. Paris*, 1922, 1248-1269.

571. Denny-Brown (D.). — Diseases of the Basal Ganglia and subthalamic Nuclei. *Oxford Univ. Press New-York*, 1946, p. 302.

572. Dereymaeker (A.). — L'aspect anatomopathologique de l'ictère nucléaire. *Acta Neur. Belg.*, 1949, *49*, 939-960.

573. Dervillée, L'Epée, Lazarini et Perrier. — Recherches expérimentales sur les cirrhoses professionnelles. *Acad. Méd. Leg. Bruxelles*, juin 1952 (cité par Christiaens).

574. Dervillée et L'Epée. — Les cirrhoses professionnelles. *Rev. Intern. Hépatol.*, 1951, *1*, 161-179.

575. Devic et Ledru. — Un cas de tremblement par intoxication mercurielle chronique. *Lyon Médical*, 1939, 72, 21-24.

576. Docter (J.-M.). — Kernicterus : neurological sequelae of Erythroblastosis fetalis. *J. Pediat.*, 1945, 27, 327.

577. Duvoir (M.) et Pollet. — Manganèse. *Encycl. Méd. Chir.*, Intoxications, 1942, fasc. 16.005.

578. Economo (C.) et Schilder (P.). — Eine der Pseudosklerose nahestehende Erkrankung in Präsenium. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1920, *55*, 1.

579. Embden (H.). — Zur Kenntnis der metallischer Nervengifte. *Deut. Med. Wschr.*, 1901, *46*, 795.

580. Euziere (J.), Vidal (M.-J.) et Bert. — Hypertonie, dysarthrie et tremblement d'action avec mouvements choréo-athétosiques chez un adolescent. Syndrome de dégénération strio-pallidale. *Arch. Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, 1935, 2, 78-83.

581. Eyquem (E.). — L'ictère nucléaire expérimental. *Acta Neur. Belgica*, 1949, *9*, 965-986.

582. Fitzgerald (G.-M.), Greenfield (J.-G.), and Kounine (B.). — Neurological sequelae of kernicterus. *Brain*, 1939, *62*, 292.

583. Flintzner. — Uber gewerblische Manganvergiftung. *Arch. Psychiat.*, 1931, *93*, 84.

584. Gayle (R.-F.). — Manganese poisoning and its effect on central nervous system. *J. Am. M. Ass.*, 1925, *85*, 2008-2011.

585. Gerebtzoff (M.-A.). — Conceptions actuelles des sd. extrapyramidaux. *Rev. Méd. Liège*, 1953, *8*, 621-625.

586. Grossiord (A.), Thieffry (St.), Held (J.-P.) et Rosa (J.). — Syndrome athétoïde extensif d'apparition tardive, avec oppositionnisme, hypercholestérolémie. Discussion diagnostique. *Rev. Neur. Paris*, 1954, *91*, 51-54.

587. Grundstein (A.-M.) und Popowa (N.). — Experimentälle Manganvergiftung. *Arch. Psychiat.*, 1929, *87*, 742.

588. Hallez (G.-I.). — L'ictère nucléaire du nouveau-né. *Nourrisson*, 1951, *39*, 164-174.

589. Halpern. — Origine traumatique de troubles ressemblant à la Maladie de Wilson. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1932, 229.

590. Hubinont (P.-O.). — L'iso-immunisation maternelle et la maladie hémolytique du nouveau-né. *Acta Neur. Belg.*, 1949, *49*, 929-938.

591. Hunt (I.-R.). — Progressive atrophy of the globus pallidus. *Brain*, 1917, *40*, 58-148.

592. — Paralysie agitante juvénile. *Brain*, 1927, 58.

593. Jaksch (R.) und Wartenhorst. — Uber chronische Mangantoxicose. *Zbl. Neur.*, 1924, *37*, 291.

594. Koupernik (C.) et Buhot (S.). — Les complications neurologiques des ictères néonataux non liés à la maladie hémolytique. *Soc. Pédiat.*, 17 juin 1952.

595. Lande (L.). — Clinical signs and development of survivors of Kernicterus due to Rh Sensitization. *J. Pediat.*, 1948, *32*, 692.

596. Lange (C. de). — Diagnostic rétrospectif d'ictère grave du nouveau-né. *Rev. Franç. Pédiat.*, 1936, *12*, 793-804.

597. Laruelle (L.) et Bogaert (Van L.). — Sd. rigide avec spasme de torsion. *J. Belg. Neur.*, 1947, *47*, 664.

598. Lehoczky (T.). — Du mécanisme physiopathologique des lésions centrales de l'intoxication oxycarbonée. *Acta Neur. Belg.*, 1949, *49*, 488-495.

599. Leonard (M.-F.). — Hemolytic disease of the newborn. *J. Pediat.*, 1945, *27*, 249.

600. Lereboulet (J.), Sevileano (E.) et Dury (M.). — Un cas de tremblement mercuriel dans une fabrique de détonateurs. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, *28*, 826-829.

601. Lewy und Tiefenbach. — *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1921, *71*, 303-320.

602. Marchand (L.) et Courtois (A.). — Tremblement intentionnel, mouvements choréiformes et athétoïdes, dysarthrie, dysphagie, imbécilité, séquelles d'une encéphalopathie infantile (M. de W. ou pseudosclérose de Westphal-Strumpell). *Rev. Neur.*, 1927, *2*, 766-767.

603. Martin (R.-V.). — Lead poisoning as a cause of the athetoid type of cerebral palsy. *Arch. Pediat.*, 1953, *70*, 20-22.

604. Mosheim. — *Klin. Wschr.*, 1932, *13*, 11.

605. Orth (J.). — Uber das Vorkommen von Bilirubin-krystallen bei neugebornen Kindern. *Virchavs. Arch.*, 1875, *63*, 447.

606. Peron (N.) et Dubois (J.-C.). — Intoxication aiguë par le bromure de méthyle. Valeur des symptômes lenticulaires. *Rev. Neur. Paris*, 1945, 77, 293-294.

607. Roger (H.), Recordier (H.) et Boudouresques (J.). — Sd. pseudo-wilsonien. Poussée évolutive de l'encéphalopathie infantile. *Marseille Méd.*, 1944, 287-288.

608. Sacrez (R.), Fruhling (L.) et Heumann (M^me^). — L'ictère nucléaire du prématuré exempt d'érythroblastose. *Soc. Fr. Péd.*, 20 mai 1952.

609. Sigwald (J.) et Pluvinage (R.). — Maladie de Parkinson et sd. parkinsoniens. *Encycl. Méd. Chir.*, Système Nerveux, 1941, 170.076.

610. Schmorl (W.). — Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen. *Verhandl. Deut. Path. Gesellsch.*, 1904, *6*, 109.

611. Sourate (V.). — Du sd. chronique au cours de l'intoxication chronique par le manganèse. *Rev. Neur. Paris*, 1934, *41*, 678-687.

612. Sterling (W.) et Rosemblum (S.). — Sd. de wilsonisme comme expression de l'hypertension intracrânienne. *Rev. Neur. Paris*, 1927, *46*, 761.

613. Stiller (R.). — Kernicterus : a follow-up study of 35 erythroblastosis Infants. *Am. J. Dis. Child.*, 1947, *73*, 651-662.

614. Thiebault (F.), Daum (S.) et Henrot (H.). — Tremblement spasmodique intentionnel des membres supérieurs, consécutifs à une intoxication par le bromure de méthyle. *Rev. Neur. Paris*, 1943, *1*, 35.

615. Titega (J.) et Bogaert (Van L.). — Choréathétose dystonique progressive (Atrophie pallidale progressive pure ?) *J. Belg. Neur.*, 1947, *47*, 691-694.

616. Urechia (C.-J.), Retezeano (Al.) et Maller (O.). — La maladie de Hallervorden-Spatz. Deux cas de rigidité progressive familiale avec un examen anatomique. *Encéphale*, 1950, *39*, 197-219.

617. Vincent (C.) et Bogaert (Van L.). — Contribution à l'étude des sd. du globe pâle. La dégénérescence progressive du globe pâle et de la portion réticulée de la substance noire. *Rev. Neur. Paris*, 1936, *65*, 921-955.

618. Voegtlin (C.) and Hodge (H.-C.). — Pharmacology and toxicology of uranium compounds. New-York, 1949.

619. Vogt (C.) und Vogt (O.). — Zur Lehre der Erkrankungen des striaeren Systems. *J. Psychiat. Neur.*, 1920, *25*, 3.

620. Wimmer (A.). — Etudes sur les sd. extrapyramidaux. IV. Les sd. striés dans les encéphalopathies infantiles congénitales. *Rev. Neur. Paris*, 1924, *40*, 316-326.

621. — Etudes sur les sd. extrapyramidaux. Monosyndrome strié consécutif à une intoxication oxycarbonée. *Rev. Neur. Paris*, 1925, *41*, 322-327.

622. Woerkom (Van W). — La cirrhose hépatique avec altérations dans les centres nerveux évoluant chez des sujets d'âge moyen. *Nouv. Icon. Salpétrière*, 1914, 27, 41.

623. Zimmerman (H.-M.) and Yannet (H.). — Kernicterus : Jaundice of the Nuclear Masses of the Brain. *Am. J. Dis. Child.*, 1933, *45*, 740-759.

624. — Cerebral sequelae of Icterus gravis neonatorum and their relation to kernicterus. *Am. J. Dis. Child.*, 1935, *49*, 418-430.

RELATIONS FOIE-SYSTEME EXTRAPYRAMIDAL

625. Abel, Heuly, Dornier et Lascombes. — Sd. extrapyramidal apparu au cours de l'évolution d'un ictère catarrhal, compliqué de réaction pancréatique et parotidienne. *Soc. Méd. Nancy*, 26 nov. 1952.

626. Adams (R.-D.) and Foley (J.-M.). — The neurological changes in the more common types of severe liver disease. *Tr. Am. Neur. Ass.*, 1949, *74*, 217-219.

627. Adlersberg (D.) und Friedmann (R.). — *Zschr. Ges. Exp. Med.*, 1934, *93*, 316.

628. Aird (R.-B.) and Strait (L.). — Protective barriers of the central nervous system and experimental study with trypan red. *Arch. Neur. Psych.*, 1944, *51*, 54-66.

629. Andre (M.-J.) et Bogaert (Van L.). — Sur des hypercinésies symétriques et des mouvements choréo-athétosiques apparus au cours de la dégénérescence aiguë du foie. *Mschr. Psychiat.*, 1947, *113*, 71-78.

630. Babonneix (L.) et Widiez (A.). — Chorée chronique; cirrhose avec adénome du foie. *Rev. Neur. Paris*, 1927, **2**, 691-693.

631. Baker (A.-B.). — Interelationship of diseases of liver and brain. *Arch. Path.*, 1948, *46*, 268-286.

632. — The central nervous system in Hepatic-Disease. *J. Neuropath. and Exp. Neur.*, 1949, *8*, 283.

633. Balo (J.) and Korpassy (B.). — *Arch. Path.*, 1932, *13*, 80.

634. Bergouignan (M.). — Episodes récidivantes de confusion stuporeuse au cours des cirrhoses du foie. Observations nouvelles : discussion du syndrome et de ses relations avec l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. *J. Méd. Bordeaux*, 1953, *130*, 1146-1150.

635. Bogaert (Van L.). — Torticolis spasmodique et hépatite chronique, suite d'intoxications par les gaz de combat. *J. Belge Neur.*, 1926, *26*, 92-98.

636. Brocard (H.). — Physiopathologie de l'innervation hépatique. Les hépatites expérimentales d'origine sympathique. Thèse Paris, 1937.

637. Brouwer (B.). — The spleen, the liver and the brain. *Proc. R. Soc. Méd.*, 1936, *29*, 579-592.

638. Byrne (E.-A.-J.) and Taylor (G.-F.). — An Outbreak of Jaundice with signs in Nervous System. *Brit. M. J.*, 1945, *1*, 477.

639. Cambrier (J.). — Le coma hépatique. *Presse Méd.*, 1954, *62*, 1352-1354.

640. Cameron (J.-D.-S.). — Infective Hepatitis. *Q. J. Med. Oxf.*, 1943, *12*, 139.

641. Cattan (R.), Ajuriaguerra (J.), Carasso (R.), Dausset (J.), Hopeler (A.) et Zerah (Ch.). — Anémie hémolytique acquise de l'adulte avec cirrhose atrophique, sd. nerveux complexe et sd. de Gougerot-Sjogren. *Sem. Hôp. Paris*, 1952, *28*, 801-810.

642. Caulaert (Van C.), Deviller (C.) et Hallf (M.). — Troubles provoqués par l'ingestion de sels ammoniacaux chez l'homme atteint de cirrhose de Laennec. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, *111*, 739.

643. Chaikoff (I.-L.), Entenman (C.), Rinchart (J.-F.) and Reichert (F.-L.). — Development of cirrhosis in the liver of dogs deprived of both pituitary and thyroid glands. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, *54*, 170.

644. Cornil (L.) et Mosinger (M.). — Les interréactions neuro-hépatiques. *Nutrition*, 1937, 769.

645. Crandall (L.-A.) and Weil (A.). — Pathology of central nervous system in Diseases of the liver. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1933, *29*, 1066.

646. Eisele (C.-W.) and Crandall (L.-A.). — Effet des troubles hépatiques expérimentaux sur la barrière hémato-encéphalique. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1932, *28*, 1383-1389.

647. Erbslöh (F.). — On the physiology and pathology of the relationships between the liver and the brain. V[e] Congr. Neur. Intern. Lisbonne, 1953.

648. Euziere, Pages, Viallefont et Lonjon. — Etudes anatomo-cliniques d'une double hémiplégie pyramidale considérée comme syphilitique. A l'autopsie : D.H.L. sans cirrhose hépatique et ramollissement protubérantiel. *Bull. Soc. Sc. Méd. Montpellier*, 1927, *8*, 315-317.

649. Fiessinger (N.). — Relations entre foie et système nerveux.

Exemple de la Mal. de Wilson. *Rev. Gén. Clin. et Thérapie*, 1938, 385.

650. Findlay (A.-M.). — *Brit. J. Exp. Path.*, 1924, *5*, 92.

651. Gabuzda (G.-J.), Phillips (G.-B.) and Davidson (C.-S.). — Reversible toxic manifestations in patients with cirrhosis of liver given cation-exchange resins. *N. England J. Med.*, 1952, *246*, 124-130.

652. Gaustad (V.). — Transient hepatargy. *Acta Med. Scand.*, 1949, *135*, 354-363.

653. Giacono (V. de). — Lésions hépatiques dans un cas d'athétose. *Policlinico* (*Sez. Med.*), 1er mars 1929.

654. Giraud (M.) et Farguetta (P.). — L'hépatite épidémique. *J. Méd. Lyon*, 1948, *29*, 269-289.

655. Graef (I.), Negrin (J.) and Page (I.). — Development of hepatic cirrhosis in dogs after hypophysectomy. Its association with unanticipated, coincidental hypothalamic injury. *Am. J. Path.*, 1944, *20*, 823-848.

656. Gruber-Grie (D.). — Uber die Wechselbeziehungen zwischen der Pathologie der Leber und dem Corpus striatum. *In Zentralbl. Ges. Neur. Psychiat.*, 1929, *51*, 301.

657. Guillain (G.), Fiessinger (N.), Mollaret (P.) et Delay (J.). — Sur un sd. caractérisé par une encéphalite chronique à prédominance lenticulaire au cours d'une cirrhose hépato-splénique ictérigène. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, *123*, 1798-1810.

658. Guillain (G.), Bertrand (I.) et Godet-Guillain (Mme). — Etude anatomo-clinique d'un cas de « syndrome hépato-lenticulaire ». *Rev. Neur. Paris*, 1954, *90*, 169-186.

659. Hahn (M.), Massen (D.), Nencki (M.) und Pawlow (L.). — *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 1893, *32*, 161.

660. Hang (K.). — Contribution au problème des troubles des fonctions hépatiques causés par les maladies striées. *Mbl. Psychiat.*, 1934, *89*, 320-336.

661. Heilbrun (G.), Felsenfeld (O.) and Szanto (P.). — Pathology of the liver in extrapyramidal disease. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1945, *102*, 19-26.

662. Hess (L.) und Goldstein (J.). — *Med. Klin.*, 1931, *27*, 1461.

663. Heuyer (G.) et Mage. — Ictère chronique et mouvements choréoathétosiques. Sd. rappelant la maladie de Wilson. *Rev. Neur. Paris*, 1919, *26*, 925-929.

664. Hurst (E.-W.) and Hurst (P.-E.). — Etiology of H.L.D. : experimental liver cirrhosis; poisoning with manganese, chloroform, phenylhydrazine, bile and guanidine. *J. Path. Bact.*, 1928, *31*, 303-342.

665. Jong (H.-H. de). — Experimental catatonia. Baltimore. William and Wilkins Company, 1945, p. 132.

666. Kirk (E.). — Aminoacid and ammonia metabolism in liver disease. *Acta Med. Scand.*, 1936, 77 (suppl.), 1-147.

667. Kirschbaum. — *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1923, *87*, 50-83.

668. Lemaire (A.). — Cirrhose et affections nerveuses. *Encycl. Med. Chir.*, 1941, 7035 C.D. 3-4.

669. Lescher (F.-G.). — Nervous complications of Infective Hepatitis. *Brit. M. J.*, 1944, *1*, 554.

670. Lewantowsky (M.). — Pathologie du foie et barrière hémato-encéphalique. *Zschr. Ges. Neur. Psychiat.*, 1930, *126*, 484-495.

671. Lhermitte (P.). — Les complications neurologiques des ictères infectieux. *Sem. Hôp. Paris*, 1949, *25*, 3372.

572. Lhermitte (J.), Ey (H.), Ajuriaguerra (H.-E.) et Bernard. — Dégénération corticothalamostriée (état marbré), associé à la dégénérescence hépatique. *Rev. Neur. Paris*, 1942, *1*, 141.

673. Lucke (B.). — *Am. J. Path.*, 1944, *22*, 471.

674. Mc Dermott (W.-Y.) and Adams (R.-D.). — *J. Clin. Invest.*, 1954, *33*, 1.

675. Martin, Morsier (de) et Alphonse. — Cirrhose du foie et troubles du S. N. central. *Helvet. Med. Acta.*, 1944, *11*, 141-153.

676. Oberlin (Ch.) et Kallo (A.). — Troubles circulatoires du foie consécutifs à des lésions expérimentales des noyaux gris centraux. *C.R. Soc. Biol.*, 1929, *102*, 916-917.

677. O'Flynn (E.) and Critchley (M.). — The hepatic aspect of Epidemic Encephalitis. *Lancet*, 1925, *209*, 1329.

678. Phillips (G.-B.), Schwartz (R.), Gabuzda (G.-J.) and Davidson (C.-S.). — The syndrome of impending hepatic coma in

patients with cirrhosis of liver. *N. England J. M.*, 1952, *247*, 239-246.

679. Richet (Ch.), Boltanski, Rymer, Florian, Delbarre et Duhamel (J.). — Foie et système nerveux. Essai de pathologie générale. *Bull. Ass. Et. Physic-path. Foie*, 1947, *1*, 254-262.

680. Roger (H.) et Monges (J.). — Troubles psycho-moteurs cortico-striés associés à une cirrhose hépatique. *Arch. Méd. Gén. et Coloniale*, 1932, *1*, 125.

681. Roger (H.), Cornil (L.) et Paillas. — Les manifestations neurologiques des cirrhotiques. Considérations cliniques et pathogéniques. *Nutrition*, 1937, 7, 1-37.

682. Schaeffer (H.). — Foie et système nerveux. *Rev. Med. Chir. Mal. Foie*, 1935, *3*, 190-211.

683. Schaltenbrand (G.). — Uber einen Fall von Chorea mit Lebercirrhose. *Deut. Zschr. Nervenh.*, 1926, *91*, 174-218.

684. Scherer (H.-J.). — Zur frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirnveränderungen. *Virchows Arch.*, 1933, *288*, 233.

685. Sherlock (S.), Summerskill (W.-H.-J.), White (L.-P.) et Pheare (E.-A.). — Portal systemic encephalopathy. Neurological complications of liver disease. *Lancet*, 1954, *267*, 453-457.

686. Schob. — Uber Hirnveranderungen bei akuten gelben Leberatrophie. *Zentralbl. Ges. Neur. Psychiat.*, 1923, *31*, 49.

687. Siedhoff (W.). — Trouble des fonctions hépatiques dans les affections du mésocéphale. *Zschr. Klin. Med.*, 1931, *118*, 383-395.

688. Silberstein. — *Wien. Klin. Wschr.*, 1924, *37*, 30.

689. Stokes (J.-F.), Owen (J.-R.) and Holmes (E.-G.). — Neurological complications of infectious hepatitis. *Brit. M. J.*, 1945, *2*, 642.

690. Tardieu (G.) et Tardieu (C.). — Le système nerveux végétatif. Les hépatites nerveuses, p. 447. (Masson, édit.), Paris 1948.

691. Thorling (L.). — Complications neurologiques dans les hépatites infectieuses aiguës. *Acta Med. Scand.*, 1950, *137*, 322-334.

692. Waggoner (R.-W.) and Malamud (N.). — M. de Wilson à la lumière des rapports entre troubles cérébraux et affections hépatiques. *Tr. Am. Neur. Ass.*, 1941, *67*, 45-50.

693. — Wilson's Disease in Light of Cerebral changes following ordinary acquired Liver Disorders. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1942, *96*, 410-423.

694. Walshe (J.-M.). — Observations on symptomatology and pathogenesis of hepatic coma. *Q. J. Med. Oxf.*, 1951, *20*, 421-438.

695. Walshe (J.-M.). — The effect of glutamic acid on the coma of hepatic failure. *Lancet*, 1953, *264*, 1075-1077.

696. Weinstein (L.) and Davidson (W.-T.). — Neurologic Manifestation in Preicteric Phase of infectious hepatitis. *Am. Practitioner*, 1946, *1*, 191.

697. Whitfield (A.-G.-W.) and Arnott (W.-M.). — Transient disturbance of consciousness in hepatic cirrhosis. *Brit. M. J.*, 1951, *2*, 1054-1056.

698. Wilson (G.). — Intermittent attacks of confusion and tremor associated with cirrhosis of liver. *Proc. R. Soc. Med.*, 1953, *46*, 198.

699. Woods (A.-H.) and Pendleton (L.). — Fourteen simultaneous cases of an acute degenerative striatal disease. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1925, *13*, 549.

AMINO-ACIDURIE

La bibliographie sur ce sujet est actuellement extrêmement importante. Nous ne citons ici que les articles se rapportant de très près à notre sujet.

700. Boulanger (P.) et Biserte (G.). — Les acides aminés et polypeptides de l'urine. *J. Méd. Lyon*, 1954, *35*, 55-64.

701. Brick (I.-B.). — The Clinical significance of aminoaciduria. *N. England J. M.*, 1952, *247*, 635-644.

702. Childs (B.). — Urinary excretion of free alpha-amino acid nitrogen by normal infants and children. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1952, *81*, 225-226.

703. Clay (R.), Darmady (E.-M.) and Hawkins (M.). — The nature of the renal lesion in the Fanconi Sd. *J. Path. Bact.*, 1953, *65*, 551-558.

704. Colin (J.) et Polonowski (L.). — Intérêt de la chromatographie sur papier en pédiatrie. *Nourrisson*, 1953, *41*, 123-135.

705. Consden (R.), Gordon (A.-H.) and Martin (J.-P.). — Qualitative analysis of proteins : a partition chromatographic method using paper. *Biochem. J.*, 1944, *38*, 224.

706. Davis (H.-A.), Mider (G.-B.) and Morton (J.-J.). — Specificity of paper partition chromatography for analysis of free aminoacids in unhydrolysed urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, *72*, 553.

707. Dent (C.-E.). — Detection of aminoacids in urine and other fluids. *Lancet*, 1946, *2*, 637-639.

708. — A study of the behaviour of some sixty aminoacids and other ninhydrin-reacting substances on phenol-collidine filter-paper chromatograms, with notes as to the occurence of some of them in biological fluids. *Biochem. J.*, 1948, *43*, 169.

709. — Quelques désordres du métabolisme des acides aminés. *Exp. Ann. Bioch. Méd.*, 1951, *13*, 79-97.

710. Dent (C.-E.) and Harris (H.). — The genetics of cystinuria. *Ann. Eug. London*, 1951, *16*, 60-87.

711. Eckhardt (R.-D.), Cooper (A.-M.), Faloon (W.) and Davidson (C.-S.). — Urinary excretion of amino acids in man. *Tr. New-York Acad. Sc.*, 1948, *10*, 284-290.

711 *bis*. Giddey (C.). — La chromatographie sur papier des acides aminés urinaires et sanguins. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1953, *83*, 331-338.

712. Hall (D.-A.). — A study of the partition chromatography of normal urines. *Biochem. J.*, 1948, *43*, LVIII.

713. Himsworth (H.-P.). — Lectures on the liver and its diseases. Ed. 2. Cambridge. Mass. Harvard University Press, 1950, p. 98-101.

714. Jean (R.). — Dystrophie d'origine rénale chez l'enfant. *Arch. Fr. Pédiat.*, 1953, *10*, 1026-1050.

715. Jutisz (M.). — Acides aminés et certains de leurs dérivés. *Bull. Soc. Chim. France*, 1952, *19*, 821-830.

716. Lederer (E.). — Aspects théoriques et pratiques de la chromatographie sur papier. *Bull. Soc. Chim. France*, 1952, *19*, 815-821.

717. Machebœuf (M.), Cachin (M.) et Blass (J.). — Application en biologie clinique de la microchromatographie sur papier. *Ann. Biol. Clin.*, 1952, *10*, 22-43.

718. Milhaud (G.). — Le métabolisme des acides aminés dans la cirrhose pigmentaire. *Sem. Hôp. Paris, Arch. Soc. Biol. Méd.*, 1953, *29*, B 134-136.

719. Paget (M.) et Liefooghe (J.). — L'élimination rénale des acides aminés. *Ann. Biol. Clin.*, 1954, *12*, 122-128.

720. Stein (W.-H.). — A chromatographic investigation of the amino-acid constituents of normal urine. *J. Biol. Chem.*, 1953, *201*, 45-58.

721. Williams (R.-J.) and Kirbky. — *Science*, 1948, *107*, 481.

722. Stowers (J.-M.) and Dent (C.-E.). — *Q. J. Med. Oxf.*, 1947, *16*, 275.

CUIVRE

723. Abderhalen (E.) und Moller (P.). — *Zschr. Phys. Chem.*, 1928, *176*, 95.

724. Bodansky (M.). — *J. Biol. Chem.*, 1921, *48*, 361.

725. Booth (R.-G.). — The thermal decomposition of aneurin and cocarboxylase at varying hydrogen ion concentrations. *Biochem. J.*, 1943, *37*, 518-522.

726. Boyden (R.) und Potter (V.-R.). — *J. Biol. Chem.*, 1937, *122*, 285.

727. Brandl (J.). — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung, Aufnahme und Ausscheidung von Kupfer. Cit. par Flinn.

728. Briskas (S.-B.). — Biochimie du cuivre. *Exp. Annuels Bioch Med.*, 1942, *3*, 192-226.

729. Buckwald (K.-W.) und Hudson (L.). — *Cancer Research*, 1944, *4*, 695.

730. Cartwright. — Copper metabolism. *Symposium from Mc Collum Pratt. Institute. J. Hopkins University*, Baltimore, 1950.

731. Chou (T.-P.) and Adolph (W.-H.). — Copper metabolism in man. *Biochem. J.*, 1935, *29*, 476-479.

732. Cohen (E.) and Elvehjem (C.-A.). — *J. Biol. Chem.*, 1934, *97*, 107.

733. Cohn (E.-J.), Mc Meekin (T.-L.), Oncely (J.-L.), Newell (J.-M.) and Hugues (W.-L.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, *62*, 3386.

734. Cohn (E.-J.). — *Experientia*, 1947, *3*, 125.

735. Coulson (E.-J.), Remington (R.-E.) and Lynch (K.-M.). — *Bur. Fish. Invest.* Report, n° 27, Washington, 1934. Cit. par Elvehjem (1935).

736. Cunningham (I.-J.). — Copper in animal nutrition. *Biochem. J.*, 1931, *25*, 1267-1294.

737. Daniels (A.-L.) and Wright (O.-E.). — Iron and copper retention in young children. *J. Nutrit.*, 1934, *8*, 125.

738. Drummond (J.-C.). — The absorption of copper during digestion of vegetables artificially colored with copper salts. *Analyst.*, 1925, *1*, 48.

739. Eden (A.) and Green (N.-H.). — *Comp. Path. Therap.*, 1939, *52*, 301.

740. Eggleton (W.-G.-E.). — The zinc and copper contents of the organs and tissues of chinese subjects. *Biochem. J.*, 1940, *34*, 991-997.

741. Eisler (B.), Rosdahl (K.-G.) und Theorell (H.). — *Bioch. Zschr.*, 1936, *286*, 435.

742. Elliott (K.-A.-C.). — On the catalysis of the oxydation of cysteine and thioglycollic acid by iron and copper. *Biochem. J.*, 1930, *24*, 310-326.

743. Elvehjem (C.-A.). — *Biochem. J.*, 1930, *24*, 415.

744. — The biological significance of copper and its rélation to iron metabolism. *Physiol. Rev.*, 1935, *15*, 471-507.

745. Farrer (K.-T.-H.). — The thermal destruction of vitamine B 1. 3. The influence of copper on the rate of destruction of aneurin in buffer solutions at 100°. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 162-167.

746. Filehne (W.). — Beitrag zur Lehre von den acuten und chronischen Kupfervergiftung. *Deut. Med. Wschr.*, 1895, *21*, 1896; *22*, 145.

747. Flinn (F.-B.) und von Glähn (W.-C.). — A chemical and pathological study of the effects of cooper on the liver. *J. Exper. Med.*, 1929, *49*, 5-20.

748. Flinn (F.-B.) and Inouye (J.-M.). — Some physiological aspects of copper in the organism. *J. Biol. Chem.*, 1929, *84*, 101-104.

749. Gillman (J.), Mandelstam (J.) and Gillman. — *S. Afr. J. Med. Sc.*, 1945, *10*, 109.

750. Golse (J.). — Application de la réaction de Spacu au microdosage du cuivre. *Bull. Pharmac. Bordeaux*, 1931, 247-269.

751. Gross (H.), Sandberg (H.) and Holly (O.-M.). — *Am. J. M. Sc.*, 1942, *204*, 201.

752. Graubard (M.). — *Am. J. Physiol.*, 1941, *131*, 584.

753. Gubler (C.-J.), Lahey (M.-E.), Brown (D.-M.), Smith (E.-L.), Cartwright (G.-E.) and Wintrobe (M.-M.). — The form of binding of copper in serum. *Fed. Proc.*, 1951, *10*, 356.

754. Gubler (C.-J.), Lahey (M.-E.), Ashenbrucker (H.), Cartwright (G.-E.) and Wintrobe (M.-M.). — Studies on copper metabolism. I. A method for the determination of copper in whole blood, red blood cells and plasma. *J. Biol. Chem.*, 1952, *196*, 209-220.

755. Gubler (C.-J.), Lahey (M.-E.), Cartwright (G.-E.) and Wintrobe (M.-M.). — Studies on copper metabolism. IX. The transportation of copper in blood. *J. Clin. Invest.*, 1953, *32*, 405-414.

756. Hall (E.-M.) and Butt (E.-M.). — Experimental pigment cirrhosis due to copper poisoning; its relation to hemochromatosis. *Arch. Path.*, 1928, *6*, 1.

757. Hall (E.-M.) and Mac Kay (E.-M.). — Experimental Hepatic Pigmentation and cirrhosis. *Am. J. Path.*, 1931, *7*, 327-343.

758. Harrison (D.-C.). — *Biochem. J.*, 1927, *21*, 335.

759. Heilmeyer (L.), Keiderling (W.) und Stuve (C.). — Kupfer und Eisen als korpereigene Wirkstoffe. Iéna, 1941.

760. Hellerman (L.). — Reversible inactivations of certain hydrolytic enzymes. *Physiol. Rev.*, 1937, *17*, 454-484.

761. Herkel (W.). — *Ziegl. Beit. Zschr. Path. Anat.*, 1930, *85*, 913.

762. Hess (A.-F.), Supplee (G.-C.) and Bellis (B.). — Copper as a constituant in woman's and cow milk. Its absorption by the infant. *J. Biol. Chem.*, 1923, *57*, 725-729.

763. Holmberg (C.-G.). — Abstr. n° 291-8. *1st Intern. Congr. Biochem. Cambridge*, 1949.

764. Holmberg (C.-G.) and Laurell (C.-B.). — Investigations in serum copper. I. Nature of serum copper and its relation to the ironbinding protein in human serum. *Acta chem. Scand.*, 1947, *1*, 944-950.

765. — Histaminolytic activity of a copper protein in serum. *Nature*, 1948, *161*, 236.

766. — Investigations in serum copper. II. Isolation of the copper containing protein, and a description of some of its properties. *Acta. chem. Scand.*, 1948, *2*, 550-556.

767. — Investigations in serum copper. III. Ceruloplasmin as an enzyme. *Acta chem. Scand.*, 1951, *5*, 476-480.

768. — Oxydase reactions in human plasma caused by ceruloplasmin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1951, *3*, 103.

769. — Investigations in serum copper. IV. Effect of different anions on the enzymatic activity of ceruloplasmin. *Acta chem. Scand.*, 1951, *5*, 921-930.

770. Hopkins (F.-A.) and Morgan (E.-J.). — The influence of thiol-groups in the activity of dehydrogenases. *Biochem. J.*, 1938, *32*, 611-619.

771. Huber (H.-L.). — The pharmacology and toxicology of copper salts of aminoacids. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1918, *11*, 303.

772. Kaufman (N.), Cartaya (J.-A.), White (P.-L.), Hegsted (D.-M.) and Kinney (T.-D.). — An attempt to produce hemochromatosis experimentally and the effect of high levels of copper and choline in the diet. *J. Nutrit.*, 1952, *46*, 433.

773. Keiderling (W.). — Uber die Kupfer-protein Verbindungen Blut plasma. *Klin. Wschr.*, 1950, *28*, 460-463.

774. Keil (H.-L.) and Nelson (V.-E.-J.). — *J. Biol. Chem.*, 1934, *106*, 343.

775. Kletzien (S.-W.), Buchwald (K.-W.) and Hudson (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1932, *30*, 645.

776. Krebs (K.-A.). — *Klin. Wschr.*, 1928, 7, 584.

777. Leverton (R.-M.) and Binkley (E.-S.). — The copper metabolism and requirements of young women. *J. Nutrit.*, 1944, 27, 43.

778. Lahey (M.-E.), Gubler (C.-J.), Cartwright (G.-E.) and Wintrobe (M.-M.). — Studies on copper metabolism. VI. Blood copper in normal human subjects. *J. Clin. Invest.*, 1953, *32*, 322-328.

779. — Studies on copper metabolism. VII. Blood copper in pregnancy and various pathologic states. *J. Clin. Invest.*, 1953, *32*, 329-339.

780. Lahey (M.-E.), Gubler (C.-J.), Brown (D.-M.), Smith (E.-L.), Jager (B.-V.), Cartwright (G.-E.) and Wintrobe (M.-M.). — Studies on copper metabolism. VIII. The correlation between the serum copper level and various serum protein fractions. *J. Laborat. Clin. Med.*, 1953, *41*, 829-835.

781. Locke (A.), Main (E.-R.) and Rosbach (D.-O.). — *J. Clin. Invest.*, 1932, *11*, 527.

782. Machebœuf (M.) et Visconti (M.). — Affinité des protéines pour le cuivre. *Ann. Inst. Pasteur*, 1945, *71*, 188-200.

783. — Etude des combinaisons entre protéines et cuivre. Deux complexes prenant naissance en milieu alcalin. *Ann. Inst. Pasteur*, 1946, 72, 631-637.

784. Machebœuf (M.). — Les cuproprotéines sanguines et l'affinité pour le cuivre des diverses protéines plasmatiques. *Exp. Ann. Bioch. Méd.*, 1951, *13*, 185-199.

785. Mc Carthy (F.-J.), Green (L.-F.) and King (G.-J.). — *J. Biol. Chem.*, 1939, *128*, 455.

786. Mallory (F.-B.). — Relation of chronic poisoning with copper to hemochromatosis. *Am. J. Path.*, 1925, *1*, 117-133.

787. — Chronic copper poisoning. *Arch. int. Med.*, 1926, 27, 336.

788. Mallory (F.-B.), Parker and Nye (R.-N.). — Experimental pigment cirrhosis due to copper and its relation to hemochromatosis. *J. Med. Research*, 1929, *42*, 461.

789. Mallory (F.-B.) and Parker (F.J.)- — Experimental copper poisoning. *Am. J. Path.*, 1931, 7, 351-364.

790. Mandelbrote (B.-M.), Stanier (W.-M.), Thompson (R.-H.) and Thurston (M.-N.). — Studies on copper metabolism in demyelinating diseases of central nervous system. *Brain*, 1948, *71*, 212-228.

791. Mann (T.) and Keilin (D.). — *Proc. R. Soc. London*, 1938, *126*, 303.

792. Marston (H.-R.). — Cobalt, copper and molybdenum in the Nutrition of animals and plants. *Physiol. Rev.*, 1952, *32*, 66-121.

793. Mathews (A.-P.) and Walker (S.). — *J. Biol. Chem.*, 1909, *6*, 299.

794. Munch-Petersen (S.). — On the copper content in urine in proteinuria. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1950, *2*, 337-340.

795. — Le cuivre dans le liquide céphalo-rachidien. *Acta Psychiat. Neur.*, 1950, *25*, 251-268.

796. Newell (F.-W.), Cooper (J.-A.-D.) and Farmer (C.-J.). — Effect of B.A.L. on intraocular copper. *Am. J. Ophth.*, 1949, *32*, 161-167.

797. Okinaka (S.), Yoshikawa (M.) and Goto (J.). — Studies on cholinesterase. I. On the distribution of cholinesterase in the human brain. *Tohoku J. Exp. M.*, 1951, *55*, 81-85.

798. Okinaka (S.), Yoshikawa (M.), Shizumo (K.), Ibayashi (H.), Oyama (A.), Goto (J.) and Nakata (F.). — Studies on cholinesterase. IV. On the relationship between cholinesterase of basal ganglia and liver disease. *Tohoku J. Exp. M.*, 1953, *58*, 139-142.

799. Okinaka (S.), Yoshikawa (M.), Mozai (T.) and Toyoto (M.). — Studies on the pathogenis of hepatocerebral disease. I. The determination of copper in clinical materiels. *Tohoku J. Exp. M.*, 1953, *57*, 349-358.

800. Pasquier (F.) et Machebœuf (M.). — Etude de l'enlèvement par divers agents chimiques du cuivre combiné aux protéines. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, *79*, 121-129.

801. — Etude sur l'enlèvement par les acides aminés du cuivre fixé aux protéines. *Ann. Inst. Pasteur*, 1953, *85*, 803-804.

802. Pedrero (E.) and Kozelka (F.-L.). — Effect of various pathological conditions on the copper content of human tissues. *Arch. Path.*, 1951, *52*, 447-454.

803. Pollard (F.-H.), Mac Omie (J.-F.-W.) and Eibeith (I.-I.-M.). — Analysis of inorganic compounds by paper chromatography. *J. Chem. Soc.*, 1951, *1*, 467-474.

804. Polonowski (N.). — Le cuivre, *in Traité de Pathologie chimique* (Masson), 1952, 108-114.

805. Polson (C.-J.). — Chronic copper poisoning. *Brit. J. Exp. Path.*, 1929, *10*, 241.

806. Rabinowitch (I.-M.). — The copper content of urine of normal individuals. *J. Biol. Chem.*, 1933, *100*, 479-483.

807. Van Ravesteyn (A.-H.). — Metabolism of copper in man. *Acta Med. Scand.*, 1944, *118*, 163.

808. Rinehart (J.-F.), Friedman (M.) and Greenberg (L.-D.). — Effect of experimental thiamine deficiency on the nervous system of the rhesus monkey. *Arch. Pathol.*, 1949, *48*, 129-139.

809. Ross (A.) and Rabinowitch (I.-M.). — The copper content of urine of normal children. *J. Biol. Chem.*, 1935, *111*, 803-805.

810. Sachs (A.), Levine (V.-E.) and Fabian (A.-A.). — Copper and iron in human blood. I. Normal men and women. *Arch. int. Med.*, 1935, *55*, 227-253.

811. Scoular (F.-J.). — A quantitative study, by means of spectrographic analyse, of copper in nutrition. *J. Nutrit.*, 1938, *16*, 437.

812. Sheldon (J.-H.). — Haemochromatosis. *Lancet*, 1934, *2*, 1031-1036.

813. Schultze (M.-O.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, *138*, 219.

814. Singer (R.-P.) and Barron (E.-S.). — Studies on biological oxidases. XX. Sulfhydryl enzymes in fat and protein metabolism. XIX in carbohydrate metabolism. *J. Biol. Chem.*, 1945, *157*, 221-240, 241-253.

815. Surgenor (D.-M.), Kœchlin (B.-A.) and Strong (L.-E.). — Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. 37. The metal-combining globulin of human plasma. *J. Clin. Invest.*, 1949, *28*, 73-78.

816. Todrick (A.) and Walker (E.). — Sulphydryl groups in proteins. *Biochem. J.*, 1937, *31*, 292-296.

817. Thoelen (H.), Richterich (R.), Pletscher (A.) und Staub (H.). — Uber das Verhalten von Aminosaüren und Fementen bei Schwermetallvergiftungen. I. Die experimentelle akute und subakute Bleivergiftung. *Arch. Exp. Path. und Pharmak.*, 1952, *215*, 389-401.

818. Thoelen (H.) und Pletscher (A.). — Uber das Verhalten von Aminosaüren und Fermenten bei Schwermetallvergiftungen. IV. Die akute experimentelle Quecksilbervergiftung. *Helv. Physiol. Pharmak. Acta*, 1953, *11*, 64-66.

819. Tingey (A.-H.). — *J. Ment. Sc.*, 1937, *83*, 452.

820. Tompsett (S.-L.). — The excretion of copper in urine and faeces and its relation to the copper content of the diet. *Biochem. J.*, 1934, *28*, 2088-2091.

821. — The copper and inorganic iron contents of human tissues. *Biochem. J.*, 1935, *29*, 480-486.

822. — Factors influencing the absorption of iron and copper from the alimentary tract. *Biochem. J.*, 1940, *34*, 961-969.

823. Turpin (R.), Jérôme (H.) et Mme Schmitt-Jubeau. — Variations physio-pathologiques de la cuprémie chez l'enfant. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, *29*, 2297-2308.

824. — Study of variatious of the ceruloplasmin by an easy technic. *Proc. R. Soc. Med.*, 1953, *46*, 1051-1052.

825. Waddell (J.-M.), Steenbock (H.) and Hart (E.-B.). — *J. Nutrit.*, 1931, *4*, 53.

826. Warburg (O.) und Krebs (H.-A.). — Uber locken gebundenen Kupfer und Eisen in Blutserum. *Biochem. Zschr.*, 1927, *190*, 143-149.

827. Wintrobe (M.-M.), Cartwright (G.-F.) and Gubler (C.-J.). — Studies on the functions and metabolism of copper. *J. Nutrit.*, 1953, *50*, 395-420.

B.A.L.

828. Barron (E.-S.-G.), Miller (Z.-B.) and Kâlnitsky (G.). — The oxidation of dithiols. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 62-68.

829. Barron (E.-S.-G.), Miller (Z.-B.), Bartlett (G.-R.), Meyer (J.) and Singer (T.-P.). — Reactivation by dithiols of enzymes inhibited by lewisite. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 69-74.

830. Barron (E.-S.-G.), Miller (Z.-B.) and Meyer (J.). — The effect of 2.3. dimercaptopropanol on the activity of enzymes and on the metabolism of tissus. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 78-82.

831. Barron (E.-S.-G.) and Kalnitsky (G.). — The inhibition of succinoxidase by heavy metals and its reactivation with dithiols. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 346-351.

832. Cachera (R.), Darnis (F.), Roge (J.) and Schwartzmann. — Premiers résultats de l'utilisation du B.A.L. dans la thérapeutique de la cirrhose pigmentaire. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, *30*, B 216-220.

833. Cameron (G.-R.), Surgess (F.) and Trenwith (V.-S.). — Possibility of toxic effects from 2.3. dimercaptopropanol in condition of impaired renal or hepatic function. *Brit. J. Pharm.*, 1947, 2, 59.

834. Danielli (J.-F.), Danielli (M.), Fraser (J.-B.), Mitchell (P.-D.), Owen (L.-N.) and Shaw (G.). — B.A.L.-Intrav. : a new non toxic thiol for intravenous injection in arsenical poisoning. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 325-333.

835. Debot (P.). — Le B.A.L. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, *131*, 697-704

836. Ennis (J.-M.) and Harrisson (M.-E.). — Traitement des encéphalopathies saturnines par le B.A.L. *Pediatrics*, 1950, *5*, 853-867.

837. Janovics (T.) und Tăko (S.). — Die Anwendung von B.A.L. bei diffusen Leberparenchymschädigungen. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1950, *80*, 933-936.

838. Mc Cance (R.-A.) and Widdowson (E.-M.). — *Nature*, 1946, *157*, 837.

839. Mc Donăld (I.-W.). — *Nature*, 1946, *157*, 837.

840. Peters (R.-A.) and Stocken (L.-A.). — Preparation and Pharmacological properties of 4-hydroxymethyl 2 (3 amino-4-hydroxyphenyl)-1 : 3-dithio-2-arsacyclopentane (Mapharside-B.A.L. compound). *Biochem. J.*, 1947, *41*, 53-55.

841. Peters (R.-A.). — Development and theoretical significance of british-antilewisite. *Brit. M. Bull.*, 1948, *5*, 313-318.

842. Stocken (L.-A.), Thompson (H.-S.) and Whittaker (V.-P.). — British anti-lewisite. 4. Antidotal effects against therapeutic arsenicals. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 47-52.

843. Stocken (L.-A.). — British Anti-Lewisite as an Antidote for Acute Mercury Poisoning. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 358-360.

844. Thompson (R.-H.-J.) and Whittaker (V.-P.). — Antidotal activity of British Anti-Lewisite against compounds of antimony, gold and mercury. *Biochem. J.*, 1947, *41*, 342-346.

845. Thompson (R.-S.-H.). — Therapeutic application of British Anti-Lewisite. *Brit. M. Bull.*, 1948, *5*, 319-324.

846. Webb (E.-C.) and Heyningen (Van R.). — *Biochem. J.*, 1947, *41*, 74.

847. Wildhirt (E.). — Die Behandlung den akuten Hepatitis mit B.A.L. *Klin. Wschr.*, 1952, *30*, 42.

THIOMALATE DE SOUDE

848. Coste (F.) et Piguet (B.). — Erythrodermie arsénicale œdémato-vésiculeuse éteinte par le thiomalate de soude. *Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.*, 1949, 14-15.

849. Delga (J.). — Sur l'action du thiomalate de soude dans les intoxications par certains arsénicaux. *Ann. Pharm. Fr.*, 1950, 181-186.

850. Hoarau (G.). — Le traitement des intoxications mercurielles aiguës par les alcools soufrés. Thèse Bordeaux, 1952, n° 60.

851. Meidinger (F.). — Action protectrice du thiomalate de soude (3606 R.P.) dans les intoxications arsénicales, mercurielles, plombiques et par les hydrocarbures halogénés. *Méd. Usine*, 1948, *9*, 446-452.

852. — Emploi de composés sulfhydrilés - Groupe SH - et en particulier du thiomalate de soude (3606 R.P.) comme substance protectrice dans les intoxications mercurielles, arsénicales, saturnines. *Arch. Intern. Pharm. Thérap.*, 1948, *76*, 351-366.

853. — Le thiomalate de soude, composé sulfhydrile comme substance protectrice dans les intoxications mercurielles, arsénicales, saturnines et par les hydrocarbures halogénés. *Méd. Usine*, 1950, *3*, 184.

854. Meidinger (F.) et Durel. — Un composé sulfuré, le thiomalate

de soude (3606 R.P.) comme substance protectrice dans les intoxications mercurielles, arsénicales, saturnines. *Ann. Derm. Syph.*, 1947, *12*, 457-459.

855. Meidinger (F.) et Perrault (N.). — Le thiomalate de soude, composé sulfhydrile (3606 R.P.) comme substance protectrice des intoxications mercurielles, arsénicales, saturnines et par hydrocarbures halogénés. *Arch. Mal. Profess.*, 1949, *10*, 42-44.

856. Thiers et Pellerat (J.). — Traitement des érythrodermies auriques par le thiomalate de soude. *Rev. Rhumat.*, 1949, 71-72.

857. — Traitement de certains accidents de la chimiothérapie par le thiomalate de soude. *J. Méd. Lyon*, 1949, 669-671.

858. Worms (R.) Weil-Heulot (M^me^) et Tubiana (M.). — Trois cas de tremblement mercuriel. Effets du traitement par le thiomalate de soude. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, *64*, 478-485.

COMPLEXONS

859. Bauer (R.-O.), Rullo (F.-R.), Spooner (C.) and Woodman (E.). — Acute and subacute toxicity of ethylene diamine tetra acetic acid salts. *Fed. Proc.*, 1952, *11*, 321.

860. Belknap (E.-L.). — EDTA in the treatment of lead poisoning. *Indust. M. S.*, 1952, *21*, 305.

861. Bessman (S.-P.), Reid (H.) and Rubin (M.). — Treatment of lead encephalopathy with calcium versenate. *Med. Ann. District of Columbia*, 1952, *21*, 312.

862. Byers (R.-K.) and Maloof (C.). — Edathamil calcium-disodium (versenate) in treatment of lead poisoning in children. *Am. J. Dis. Child.*, 1954, *87*, 559-569.

863. Foreman (H.). — The effect of calcium versene complex on the excretion of radio-calcium in the rat. *Health and Biol. Univ. of Calif. Radiation. Lab. Rep.*, 1950, *806*, 42.

864. Foreman (H.), Hardy (H.-L.), Shipman (T.-L.) and Belknap (E.-L.). — Emploi de l'éthylène-diaminetétraacétate de calcium dans le saturnisme. *Arch. Int. Hyg. Occup. Méd.*, 1953, *7*, 148-151.

865. Hardy (H.-L.), Elkins (H.-B.), Ruotolo (B.-P.-W.), Quinby (J.) and Baker (W.-H.). — Use of monocalcium disodium ethylene diamine tetra-acetate in lead poisoning. *J. Am. M. Ass.*, 1954, *154*, 1171-1175.

866. Karpinski (F.-E.), Rieders (F.) and Girsh (L.-S.). — Versenate disodique de calcium dans le traitement des encéphalopathies saturnines. *J. Pédiat. St-Louis*, 1953, *42*, 687.

867. Neuzil (E.) et Segonne (J.). — Nouvelles réactions de l'isonicotinylhydrazide. *Soc. Pharm. Bordeaux*, 1er juill. 1953.

868. — Nouveaux complexes métalliques de l'isonicotinylhydrazide. *Soc. Pharm. Bordeaux*, 25 nov. 1953.

869. Neuzil (E.). — Acquisitions récentes dans le domaine des tuberculostatiques de synthèse. *J. Méd. Bordeaux*, 1954, *131*, 741-775.

870. Plumb (R.-C.), Martell (A.-E.) and Bersworth (F.-C.). — Spectrophometric determination of displacement series of metal complexes of the sodium salts of EDTA. *J. Phys. and Colloid. Chem.*, 1950, *54*, 1208-1215.

871. Popovici (A.), Geschickter (F.), Reinovsy (A.) and Rubin (M.). — Experimental control of serum calcium levels in vivo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, *74*, 415-417.

872. Rodier (J.), Mallet (R.) et Rodi (L.). — Etude de l'action désintoxicante de l'EDTA Ca dans l'intoxication expérimentale par le manganèse. *Arch. Mal. Profess.*, 1954, *15*, 210-224.

873. Rubin (M.), Cignac (S.), Bessman (S.-P.) and Belknap (E.-L.). — Enhancement of lead excretion in humans by disodium EDTA Ca. *Science*, 1953, *117*, 659-660.

874. Sidbury (J.-B.), Bynum (J.-C.) and Fetz (L.-L.). — Effect of chelating agent on urinary lead excretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, *82*, 226-228.

875. Spencer (H.), Wankinscott (V.), Lewin (I.) and Laszlo (D.). — Removal of calcium in man by EDTA. A metabolic study. *J. Clin. Invest.*, 1952, *31*, 1023-1027.

876. *Conf. tenue à l'Hôpital du Massachusetts :* emploi de l'EDTA Ca dans le traitement de l'intoxication par les métaux lourds. *Arch. Ind. Hyg. et Occup. M.*, 1953, 7, 137.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 13

REVUE GENERALE :

Historique 15

Symptomatologie :

Circonstances d'apparition :

Fréquence, sexe, race, âge 21
Hérédité, antécédents 22
Modes de début 26
Syndrome neuropsychique 27
Syndrome pigmentaire 37
Syndrome hépatique 39
Aminoacidurie 49

Trouble du métabolisme du cuivre :

Surcharge tissulaire 54
Surcharge oculaire 55
Cuprémie et cuprurie 55
Atteinte des autres appareils 62
Evolution 65

Anatomie pathologique :

Système nerveux 67
Foie 71
Autres organes 73

Pathogénie :

Rapport des lésions hépatiques et nerveuses :

Précession des lésions nerveuses 75
Précession des lésions hépatiques 77

Pages

Pathogénie des syndromes hépato-cérébraux acquis 81
Facteur commun à double localisation 83

Signification de l'aminoacidurie :

Les différentes aminoaciduries 85
Son rôle pathogénique 89

Le trouble du métabolisme cuprique :

Métabolisme normal 90
Intoxication par le cuivre 97
Le cuivre dans la D.H.L. 99
Le problème de la localisation des lésions 102

TRAITEMENT :

Médications symptomatiques 105
Le B.A.L. 106

Autres agents de mobilisation des métaux lourds :

Résines échangeuses d'ions 121
Complexons 122

RECHERCHES PERSONNELLES 127

TECHNIQUES :

Aminoacidurie :

Appréciation globale 129
Chromatographie 131

Cuprémie et cuprurie :

Dithizone 143
Diethyldithiocarbamate 146
Cuivre globulinique 148

RÉSULTATS :

Observation 1 153
Observation 2 161
Observation 3 176

Pages

Observation 4 187
Observation 5 192
Observation 6 197
Observation 7 202
Observation 8 205
Essai de mobilisation du cuivre en dehors du B.A.L. 208
Thiomalate de soude 208
I.N.H. 211
Aminoacides et cuivre dans divers syndromes striés 212

Discussion des résultats :

Critique des observations 215
Place de la D.H.L. dans les syndromes striés .. 227

Conclusions 241

BIBLIOGRAPHIE 245